Die Umsetzung von Ketolen und Hexosen mit Aminkomponenten in Deuteromethanol

Ein Beitrag zur Aufklärung der Umlagerungsmechanismen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Richard Schumacher
aus Hamburg

Hamburg 1961

Die Umsetzung von Ketolen und Hexosen mit Aminkomponenten in Deuteromethanol

Ein Beitrag zur Aufklärung der Umlagerungsmechanismen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Richard Schumacher
aus Hamburg

Hamburg 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Genehmigt von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Hamburg auf Antrag von Professor Dr. K. Heyns.

Hamburg, den 31. Mai 1961

Dekan

Prof. Dr. Kosswig

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1959 bis Februar 1961 in dem Chemischen Staatsinstitut der Universität Hamburg, Institut für organische Chemie, ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. K. Heyns, danke ich für die Themenstellung und für die immer hilfsbereite Unterstützung während der Ausführung der Arbeit.

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	4
1) Die Bedeutung der Aminozucker	4
2) Nomenklatur	5
3) Die Amadori - Umlagerung	6
4) Die Heyns - Umlagerung - Ein Vergleich der beiden Umlagerungsreaktionen	12
5) Modellreaktionen für die Bildung von Aminozuckern	17
a) Die Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon mit p-Toluidin	18
b) Die Umsetzung von Benzoin mit p-Toluidin	20
II. Untersuchungen zur Aufklärung der Mechanismen vorgenannter Umlagerungsreaktionen	22
1) Die Reaktionen zwischen Acyloinen und p-Toluidin	23
a) Die Umsetzung von Benzoin mit p-Toluidin	24
b) Die Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon mit p-Toluidin	30
2) Die Reaktionen zwischen Hexosen und Aminosäuren	36
a) Die Amadori - Umlagerung - Die Umsetzung von D-Glucose mit L-Valin	36
b) Die Heyns - Umlagerung - Die Umsetzung von D-Fructose mit L-Valin	39
III. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse	
1) Diskussion	45
2) Zusammenfassung	57
IV. Beschreibung der Versuche	59
V. IR - Spektren	76
VI. Literaturzitate	78
VII. Kurven zur quantitativen Deuteriumbestimmung	81

I. EINLEITUNG

1) Die Bedeutung der Aminozucker

Mit der Entdeckung des Glucosamins im Hydrolysat von Chitin aus Hummerschalen durch G. Ledderhose im Jahre 1876 beginnt die Chemie der Aminozucker. Großes Interesse wurde dieser Verbindungsklasse jedoch eigentlich erst in den letzten drei Jahrzehnten entgegengebracht, nachdem man erkannt hatte, daß Hexosamine in vielen biologisch wirksamen Substanzen als Bausteine enthalten sind. So konnte in den Hydrolysaten der Hyaluronsäure und des Heparins D-Glucosamin nachgewiesen werden; ebenfalls wurden Amino-oligosaccharide als Abbauprodukte der blutgruppenspezifischen Mucopolysaccharide isoliert. Weiterhin sei erinnert an das Auftreten von Hexosaminen in intercellulären Bindesubstanzen, Gerüstsubstanzen und in Mucoiden. Als Bausteine verschiedener Antibiotica (Streptomycin, Magnamycin) spielen Aminozucker ebenso eine Rolle wie in den Kapselsubstanzen vieler Bakterien.

Auch von einer anderen Seite her erfuhr die Beschäftigung mit Aminozuckern in neuerer Zeit einen erheblichen Auftrieb. Das Fundament hierfür legte L. Maillard mit seinen klassischen Untersuchungen über die Bräunungsreaktionen. Er erkannte, daß die Erwärmung einfach gebauter Aminosäuren mit verschiedenen Zuckern zu tiefbraun gefärbten Produkten führt, eine Reaktion, die heute unter dem Namen Maillard-Reaktion allgemein bekannt ist.

Schon diese unvollständige Aufzählung, die mühelos um ein Vielfaches erweitert werden kann (1,2), läßt die Beschäftigung mit den Aminozuckern wegen ihrer großen Bedeutung nicht nur auf dem Gebiete der Chemie reizvoll erscheinen. In der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur Aufklärung gewisser Umlagerungsmechanismen geleistet werden.

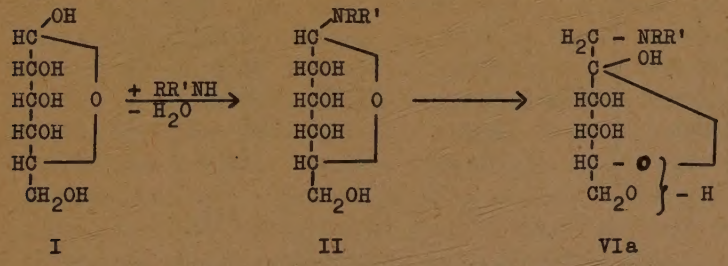
2) Nomenklatur

In gleicher Art wie bei den Hexosen zwischen Aldosen und Ketosen zu unterscheiden ist, hat man bei den Hexosaminen eine Unterteilung in Aldosamine und Ketosamine vorzunehmen. Der Einfachheit halber soll im Folgenden neben der strengen Nomenklatur eine handlichere Bezeichnungsweise Anwendung finden; so wird z.B. die Verbindung 2-Desoxy-2-N-L-valino-D-glucose kurz als Glucose-Valin gekennzeichnet werden und entsprechend die 1-Desoxy-1-N-L-valino-D-fructose als Fructose-Valin. Diese Namen sind dadurch gerechtfertigt, daß man sich die Verbindungen formal aus Hexosen und Aminosäuren unter Wasserabspaltung gebildet denken kann.

Verschiedentlich wird in einfachen Fällen eine Nomenklatur verwendet, die sich vom Glucosamin bzw. Isoglucosamin (1-Desoxy-1-amino-D-fructose) ableitet. Dann wird beispielsweise D-Glucose-γ-Aminobuttersäure als N-(α-Carboxy-n-propyl)-D-glucosamin bezeichnet. Solche Namen sollen hier möglichst vermieden werden.

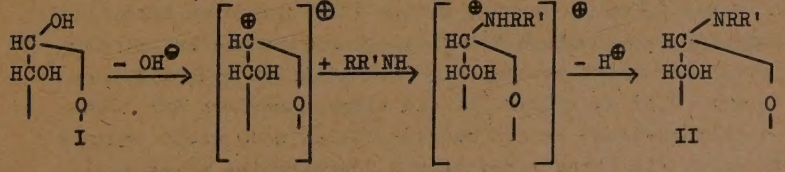
3) Die Amadori-Umlagerung

In den Jahren 1925 bis 1930 beschäftigte sich M. A m a d o r i mit dem Studium der Kondensationsreaktioen zwischen D-Glucose und aromatischen Aminen und konnte zeigen, daß diese Reaktionen zu jeweils zwei isomeren Reaktionsprodukten führen, die sich in ihren chemischen Eigenschaften deutlich unterscheiden. Die gegen Hydrolyse empfindlicheren Isomeren erkannte er richtig als N-Glucoside, während er die stabileren Isomeren für Schiff'sche Basen gehalten hatte. K u h n und W e y g a n d blieb es vorbehalten, diese Verbindungen als 1-Desoxy-1-arylamino-fructosen zu identifizieren. Somit liefert die Umsetzung einer Aldose (I) mit einem Amin das Derivat einer Ketose (VIa). Heute nimmt man an, daß der erste Schritt dieser Umlagerung, die von K u h n und W e y g a n d als Amadori-Umlagerung bezeichnet wurde, in der Bildung eines N-Glycosids (II) besteht. In einigen Fällen konnte nämlich ausgehend von dem isolierten Aldosylamin das Umlagerungsprodukt erhalten werden.



I II VIa

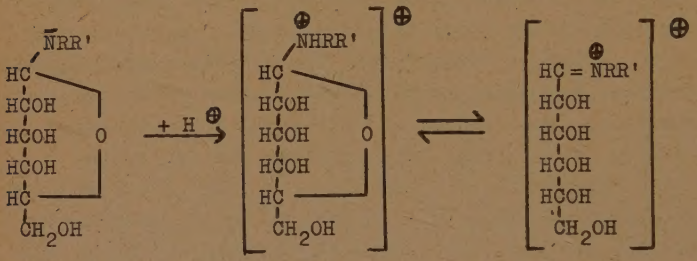
Die Bildung des N-Glycosids sollte unmittelbar aus der Cyclohalbacetalform des Zuckers erfolgen können; es ist durchaus denkbar, daß ein Carbeniumion als Zwischenstufe auftritt, während die Annahme einer Ketimin-Zwischenstufe sehr wenig wahrscheinlich ist, da sekundäre Amine ebenfalls N-Glycoside bilden.



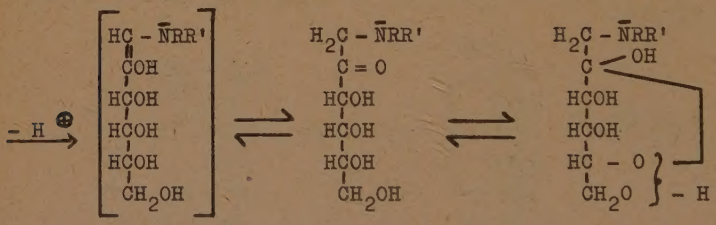
I II

Neben dieser bisher üblichen Auffassung ist jedoch auch die Entstehung des N-Glykosids aus einer offenen Form des Zuckers zu diskutieren (62); die Reaktion würde danach eingeleitet durch eine säurekatalysierte Öffnung des Ringes unter Bildung eines Carbeniumions.

Der weitere Ablauf der Reaktion zur 1-Desoxy-1-amino-ketose wird von K u h n und W e y g a n d aufgefaßt als eine intramolekulare Oxydoreduktion (3,4):



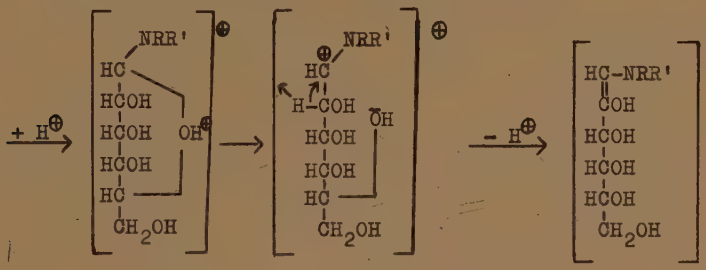
II III IV



V VI VIa

Hierbei empfängt der Stickstoff des N-substituierten Glycosylamins (II) ein Proton von einem Protonendonator, wodurch ein Ammonium-Ion (III) gebildet wird, welches mit dem Kation der Schiff'schen Base (IV) im Gleichgewicht stehen könnte. Die unter dem Einfluß des positiven Stickstoffs erfolgende Abspaltung eines Protons (5) führt zu einem Enaminol (V), das dann in die 1-Desoxy-1-amino-ketose (VI) übergehen kann. Die Ursache für den Übergang V → VI liegt möglicherweise in dem Bestreben der Amino-ketose, eine der stabilen Cyclohalbacetalformen (VIa) zu bilden. (Da die Ringspannweiten der 1-Desoxy-1-amino-ketosen in den meisten Fällen noch nicht bekannt sind, wurde die obige vereinfachte Schreibweise verwendet).

In einem Mechanismus, der von Gottschalk (6) vorgeschlagen worden ist, wird das intermediäre Auftreten einer Azomethin-Struktur vermieden. Die Anlagerung des Protons an das Aldosylamin soll nicht am Stickstoff erfolgen, sondern am Ringsauerstoff, wodurch die Ringöffnung eingeleitet wird. Die Folge ist die Bildung eines Carbeniumions, das unter Protonenabspaltung in die Enolform übergeht.

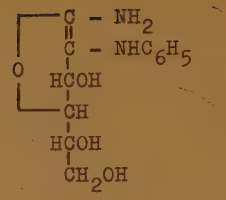


V

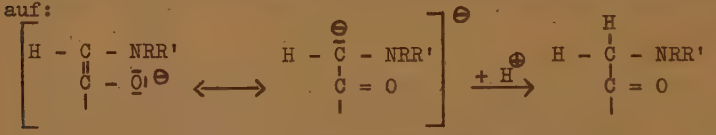
Diese Art einer Protonenaddition wurde auch von Isbell und Frush (7) und Petuely (8) zur Erklärung der Mutarotation von Zuckern und Glycosylaminen angenommen. Allerdings bereitet die Vorstellung Schwierigkeiten, daß das Proton an das nur schwach basische Ringsauerstoffatom tritt, obwohl für diese Anlagerung der stärker basische Stickstoff zur Verfügung steht. Außerdem steht diese Annahme nicht im Einklang mit der bisherigen Erfahrung, daß die Amadori-Umlagerung nur dann erfolgt, wenn der Stickstoff genügend basisch ist, um ein Proton addieren zu können (9,10).

Abgesehen von diesem ersten Schritt der Protonenaddition besteht Übereinstimmung zwischen dem Mechanismus von Kuhn und Weygand und dem von Gottschalk. So ist beiden Mechanismen gemeinsam die Postulierung eines intermediären Enaminols. Eine Stütze für diese Formulierung liefert eine Arbeit von Kuhn und Mitarb. (11), denen es gelang, eine Verbindung von ähnlicher Struktur, ein Endiamin in kristalliner Form zu isolieren.

Bei dieser Substanz handelt es sich um ein 2-Desoxy-2-phenyl-amino-D-idoseen-(1,2)-furanosylamin, wobei nur die Furanoseform nicht vollständig gesichert ist. Die Ursache für die Stabilität dieser Verbindung ist vermutlich die Phenylaminogruppe in 2-Stellung.



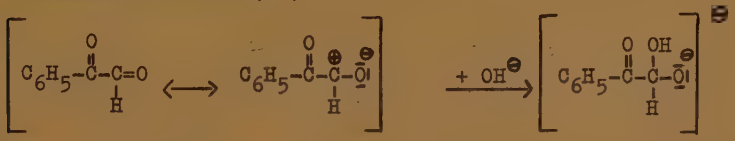
Es muß darauf hingewiesen werden, daß in den beiden Mechanismen die Bildung des Enaminols erfolgt durch die Abspaltung eines Wasserstoffes in 2-Stellung als Proton, das in das umgebende Medium austritt und damit die Attraktionssphäre des Moleküls verläßt. Dem sich anschließenden Übergang des Enaminols (V) in die N-substituierte 1-Desoxy-1-aminoketose (VI) liegt eine Keto-Enol-Tautomerie zugrunde, das entstehende Synion nimmt ein Proton aus dem Lösungsmittel auf:



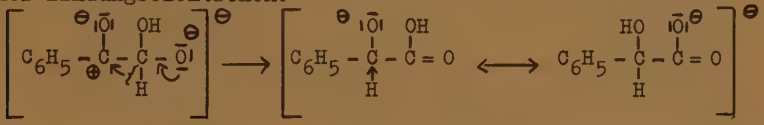
Damit wird sowohl in dem Mechanismus von K u h n und W e y g a n d als auch in dem von G o t t s c h a l k eine unmittelbare Beteiligung des Lösungsmittels an diesem letzten Schritt der Umlagerungsreaktion angenommen, indem es die für diesen Übergang erforderlichen Protonen liefert.

Im Gegensatz zu den bisher diskutierten Protonenwanderungsmechanismen ist aber auch eine Hydridverschiebung denkbar. In einem solchen Falle verbleibt der aus der 2-Stellung abgespaltene Wasserstoff innerhalb der Attraktionssphäre des Moleküls und wird zusammen mit seinen Bindungselektronen in die 1-Stellung verschoben. Eine unmittelbare Mitwirkung des umgebenden Mediums an der Reaktion findet nur während der Bildung der Oxoniumstruktur statt, das Lösungsmittel spielt dann im weiteren Verlauf der Reaktion nicht mehr die Rolle eines Protonenlieferanten.

Beispiele für Reaktionen, die nach einem Hydridverschiebungsmechanismus ablaufen, sind bekannt; so konnte für die Umlagerung von Phenylglyoxal in Mandelsäure, eine intramolekulare Disproportionierung vom allgemeinen Typ der Cannizzaro-Reaktion, eindeutig eine Hydridverschiebung nachgewiesen werden (12):

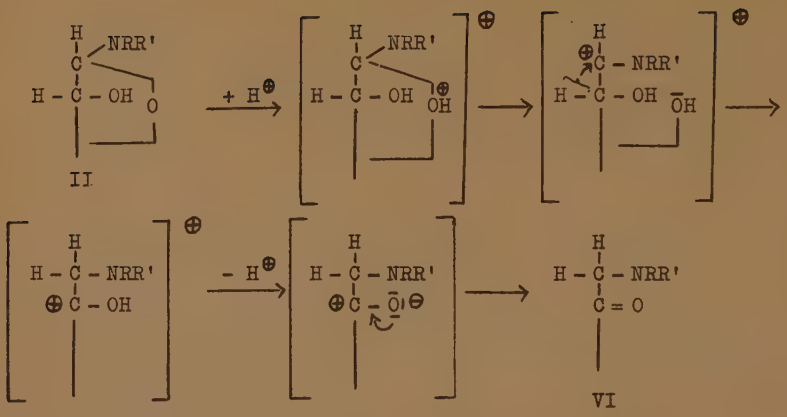


Eine Stabilisierung des Anions erfolgt durch Wanderung des am endständigen Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffes an das positive polarisierte benachbarte C-Atom unter Mitnahme seiner Bindungselektronen:



Auch die Umlagerung von α-Imino-aldehyd-halbmerkaptalen zu Thioestern von α-Aminosäuren (13) kann hier als Beispiel für die Hydridverschiebung angeführt werden.

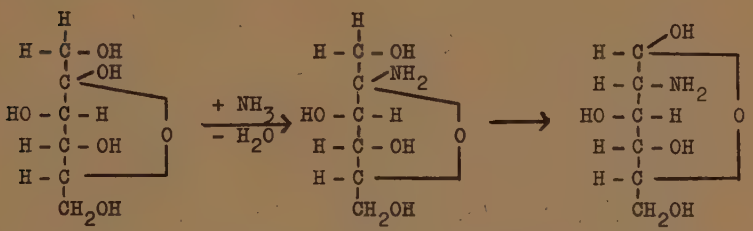
Legt man der Amadori-Umlagerung ebenfalls einen Hydridverschiebungsmechanismus zugrunde, so liegt es nahe, in Analogie zu dem Schema von G o t t s c h a l k als ersten Schritt eine Ringöffnung des Aldosylamins anzunehmen, die über eine Oxoniumstruktur abläuft. Das entstehende Carbeniumion soll dann in der Lage sein, ein Hydridion des benachbarten C-Atoms zu sich herüberzuziehen. Ob dabei entsprechend den D e w a r 'schen Anschauungen (14) der Zustand eines π-Komplexes durchlaufen wird, sei dahingestellt. Die Gesamtreaktion läßt sich unter den genannten Voraussetzungen wie folgt formulieren:



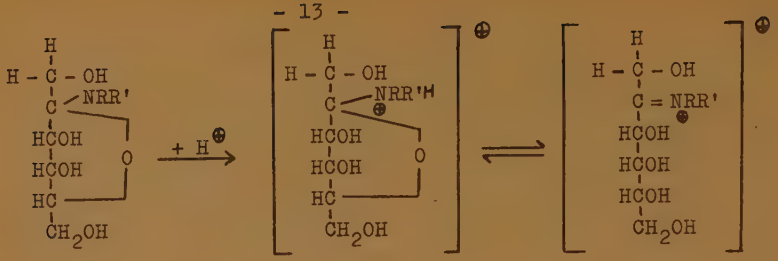
Obgleich nach den herrschenden Vorstellungen einem prototropen Verlauf der Reaktion die größere Wahrscheinlichkeit zukommt, fehlte bisher der Beweis für diese Annahme; deshalb war eine der Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit die Untersuchung, ob die Amadori-Umlagerung als Prototropie oder als Hydridverschiebung zu formulieren ist.

4) Die Heyns-Umlagerung - Ein Vergleich der beiden Umlagerungsreaktionen

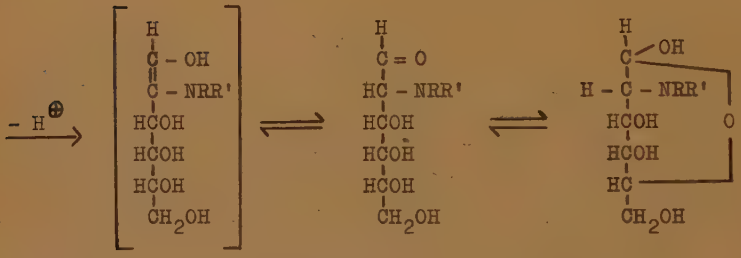
Die Reaktion zwischen Ketosen und Aminen zu Ketosylaminen und deren nachfolgende Umlagerung zu Aminoaldosen wurde erstmals im Jahre 1952 von H e y n s und K o c h (15) beschrieben. Es handelte sich hierbei um die Umsetzung von D-Fructose mit Ammoniak zum D-Glucosamin (2-Desoxy-2-amino-D-glucose):



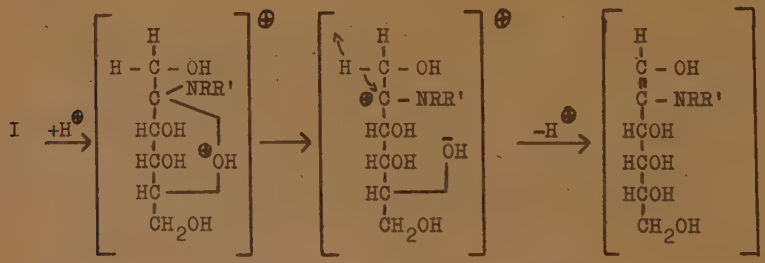
Diesem Befund schloßen sich bald eine Reihe von grundlegenden Untersuchungen an (16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26) und die Ketosylamin-Umlagerung fand Eingang in die Literatur unter dem Namen Heyns-Umlagerung. Die Namen Heyns-Carson'sche oder "Retro-Amadori-Umlagerung " sind in der Literatur nur selten anzutreffen. Letzterer bezieht sich auf die formale Analogie zwischen Amadori- und Heyns-Umlagerung, die besonders deutlich wird bei einem Vergleich der für die beiden Umlagerungsreaktionen vorgeschlagenen Mechanismen. So läßt sich die von K u h n und W e y g a n d für die Amadori-Umlagerung angenommene intramolekulare Oxydoreduktion zwanglos auch auf die Umlagerung des Ketosylamins (I) anwenden.



I

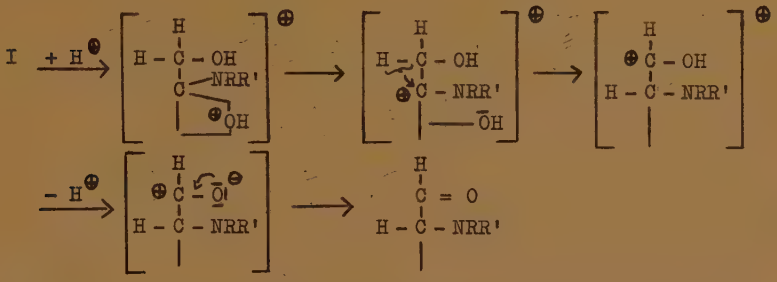


Ebenfalls kann der von G o t t s c h a l k für die Umlagerung des Aldosylamins vorgeschlagene Mechanismus mit gleicher Berechtigung auf die Heyns-Umlagerung Anwendung finden:



Weiterhin ist den gegenwärtigen Vorstellungen entsprechend ein Hydridverschiebungsmechanismus diskutabel. Wie bereits bei der Amadori-Umlagerung ausgeführt, liegt der Unterschied zu den beiden vorgenannten Reaktionsschemata darin, daß eine Verschiebung eines Wasserstoffatoms mit

seinen Bindungselektronen (im Falle der Heyns-Umlagerung aus der 1- in die 2-Stellung) stattfindet. Die Absättigung des Carbeniumions geschieht intramolekular, eine unmittelbare Beteiligung des Lösungsmittels an der Umlagerung erfolgt nur im ersten Schritt, der Bildung einer Oxoniumstruktur:



Die bisher in Bezug auf die möglichen Mechanismen gezeigte Übereinstimmung zwischen Amadori- und Heyns-Umlagerung darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß sehr wohl zwischen beiden Umlagerungsreaktionen erhebliche Unterschiede bestehen. Wie die Glucose mit einem aromatischen Amin über das N-Glucosid eine 1-Desoxy-1-arylamino-fructose bildet, so können auch andere Aldohexosen (Galaktose, Mannose) und Aldopentosen (Xylose, Arabinose, Rhamnose) zu den entsprechenden Arylaminoketosen umgesetzt werden. Im Vergleich dazu gelingt die analoge Reaktion mit aliphatischen Aminen nur unter besonderen Bedingungen, bei denen eine leichte Isolierung des Amadoriproduktes möglich ist (27,79), während das Glucosylamin noch gar nicht umgelagert werden konnte.

Fast gegensätzliche Beobachtungen konnten bei der Umsetzung von Ketosen mit sowohl aromatischen wie aliphatischen Aminen gemacht werden. Mit aromatischen Aminen liefern die Ketosen ausschließlich N-Glycoside, bei denen eine Umlagerung bisher nicht beobachtet wurde. Hingegen verläuft die Heyns-Umlagerung mit aliphatischen Aminen ohne Schwierigkeiten, die Umlagerung der N-Alkylglycoside in die 2-Desoxy-2-alkylamino-

aldosen erfolgt zum Teil spontan, ohne daß das N-Glycosid isoliert werden kann.

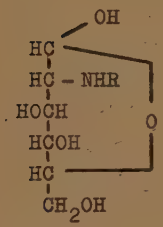
Es muß hervorgehoben werden, daß in diesem gegensätzlichen Verhalten von aromatischen und aliphatischen Aminen die Aminosäuren eine Sonderstellung einnehmen. Sie allein liefern nach den bisherigen Erfahrungen sowohl mit Aldosen als auch mit Ketosen spontan die entsprechenden Umlagerungsprodukte. Die Umlagerungen erfolgen oftmals sogar ohne Zusatz irgendwelcher Katalysatoren, wofür offenbar die den Aminosäuren eigene katalytische Wirkung - die Anwesenheit der Carboxylfunktion - verantwortlich zu machen ist. Für vergleichende Untersuchungen an der Amadori- und der Heyns-Umlagerung erscheinen die Aminosäuren deshalb besonders geeignet.

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, daß die Umlagerungstendenz der verschiedenen N-Glykoside nicht allein vom Amin sondern auch von den sterischen Verhältnissen im Zuckermolekül abhängig ist; zum Beispiel erleiden die aliphatischen Tagatosylamine noch leichter eine Umlagerung als die Fructosylamine. Etwas abseits in ihrem Verhalten steht die Sorbose, die unter normalen Bedingungen nur N-Glycoside bildet; die Umlagerungsprodukte entstehen erst bei Anwesenheit bestimmter Katalysatoren.

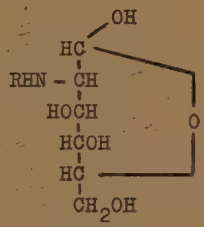
Weitere Unterschiede zwischen den beiden Umlagerungsreaktionen zeigen sich bei einer Betrachtung der Endprodukte. Abgesehen von Nebenreaktionen, die zu mehr oder minder stark gefärbten, meist noch nicht identifizierten Nebenprodukten führen, entsteht bei der Amadori-Umlagerung stets nur ein Reaktionsprodukt, die "Amadori-Verbindung"; d.h. die Umsetzung liefert in allen bisher untersuchten Fällen nur die Aminoketose.

Komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Heyns-Umlagerung. Einmal bildet sich hier selbstverständlich die "Heyns-Verbindung", die zu erwartende Aminoaldose. Da aber während dieser Umlagerungsreaktion - im Gegensatz zur Aldo-

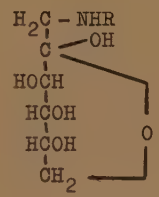
sylamin-Umlagerung - am C-Atom 2 ein neues Asymmetriezentrum ausgebildet wird, führt die Umsetzung außerdem zur 2-Desoxy-2-amino-Verbindung des entsprechenden epimeren Zuckers. Schwierigkeiten bereitet es jedoch zu erklären, weshalb stets in wechselnden Mengen das Amadori-Produkt bei der Ketosylamin-Umlagerung auftritt. Ein Beispiel möge die Gegebenheiten erläutern: Die Umsetzung von D-Fructose mit L-Valin liefert neben den zu erwartenden epimeren Verbindungen D-Glucose-L-Valin (II) und D-Mannose-L-Valin (III) als drittes Reaktionsprodukt auch D-Fructose-L-Valin (IV).



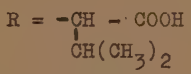
II



III



IV

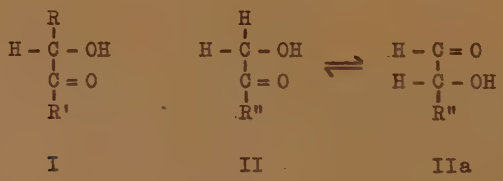


Es wurde verschiedentlich vermutet, daß die Ursache für das Auftreten der Aminoketosen zu suchen ist in einer Art Lobry de Bruyn - Alberda van Ekenstein - Umlagerung; im Falle des obigen Beispiels soll demnach die Fructose eine teilweise Umlagerung in Glucose und Mannose erleiden, deren weitere Umsetzung dann zum Amadori-Produkt führt. Es mag schon hier angedeutet werden, daß die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einer solchen Auffassung widersprechen.

5) Modellreaktionen für die Bildung von Aminozuckern

Untersuchungen an den beiden eben geschilderten Umlagerungsreaktionen zur Aufklärung der Mechanismen (beispielsweise um zu entscheiden, ob die Umlagerungen prototrop verlaufen oder ob ihnen ein Hydridverschiebungsmechanismus zugrunde liegt) werden erschwert durch die Anwesenheit mehrerer Hydroxylgruppen im Zuckermolekül, die sowohl die Ausgangs- als auch die Endprodukte zur Ringbildung befähigen. Um in die gesamte Problematik dieses Gebietes Eingang zu finden, wäre es deshalb von Nutzen, das Verhalten einfach gebauter Modellsubstanzen (α -Hydroxycarbonylverbindungen), die keine weiteren OH-Gruppen enthalten, gegen Amine zu prüfen. Aus diesem Grunde haben H e y n s und Mitarb. umfangreiche Untersuchungen solcher Modellreaktionen durchgeführt (28,29,30). Hinzu kam, daß bis dahin relativ wenig experimentelles Material über die Reaktionen einfacher α-Hydroxycarbonylverbindungen mit Aminen vorlag.

α-Hydroxycarbonylverbindungen lassen sich unterteilen in mittelständige (I) und endständige Ketole (II), wobei die letzteren mit α-Hydroxyaldehyden (IIa) tautomer sind.



I II IIa

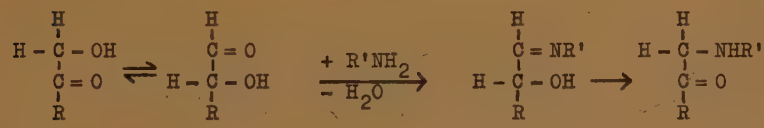
Bei der Betrachtung der Strukturformeln fällt unschwer die Ähnlichkeit der mittelständigen Ketole mit den Ketosen auf, während die α-Hydroxyaldehyde offenbar eine den Aldosen analoge Struktur aufweisen.

Für die Untersuchungen zur Aufklärung der Reaktionsmechanismen wurden zwei spezielle Reaktionen ausgewählt, nämlich die Umsetzung von p-Toluidin mit Benzoin bzw. ω -Hydroxy-

acetophenon. Zunächst sollen die bereits von H e y n s und Mitarb. und anderen Verfassern erarbeiteten Grundlagen dargelegt werden.

a) Die Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon mit p-Toluidin.

ω-Hydroxy-acetophenon (III) reagiert mit p-Toluidin unter Bildung von ω-p-Toluidino-acetophenon (V). Die Konstitution des Endproduktes ist gesichert. Man muß annehmen, daß der im Gleichgewicht nur in untergeordneter Menge vorliegende Mandelaldehyd (IIIa) infolge seiner größeren Reaktivität mit dem Amin reagiert und anschließend eine Umlagerung erfolgt. Die Annahme einer direkten Substitution der endständigen OH-Gruppe des Hydroxy-acetophenons durch das Amin widerspricht der Erfahrung ebenso wie eine Reaktion aus einer Endiolform heraus (28).



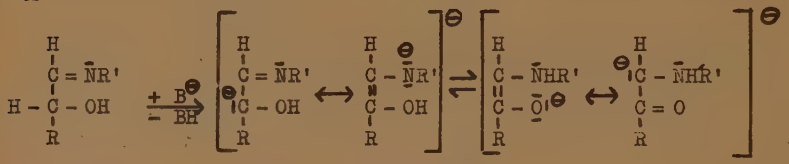
III IIIa IV V

R = - C_6H_5

R' = (p)CH_3 · C_6H_4 -

Aus grundsätzlichen Erwägungen heraus sind bei dieser Reaktion, ähnlich wie schon bei der Amadori-Umlagerung beschrieben, zwei verschiedene Mechanismen zu diskutieren. Nach Bildung der α-Oxyiminoverbindung (IV) würde eine prototrope Reaktion einsetzen durch Protonenabspaltung unter dem Einfluß eines Protonenacceptors, worauf ein in zwei mesomeren Formen vorliegendes Anion entsteht. Durch Wanderung des sauren Enolwasserstoffes kann ein zweites Anion gebildet werden, welches ebenfalls in zwei mesomeren Formen existent ist. Zwischen diesen beiden Anionen besteht ein Gleichgewicht, das sich zugunsten der energetisch begünstigten Form einstellt. Für den er-

sten Schritt, die Abspaltung des Protons, muß die Aktivierungsenergie aufgewendet werden, und damit ist dieser Schritt geschwindigkeitsbestimmend. Unter Aufnahme eines Protons aus dem umgebenden Medium kann eine der mesomeren Formen dann das α-Aminoketon liefern.



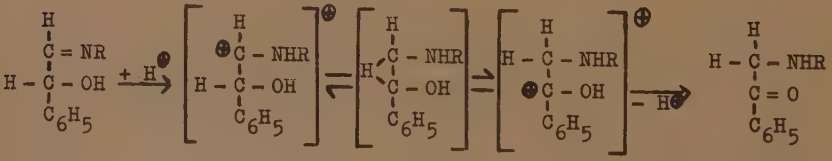
IV

R = C_6H_5 -

R'= (p)CH_3 · C_6H_4 -

Wie aus dem Schema ersichtlich, erfolgt die Prototropie nur unter dem Einfluß eines Protonenacceptors, diese Umlagerung ist basenkatalysiert.

Die Hydridverschiebung setzt ein mit der Anlagerung eines Protons an den Stickstoff der α-Oxyiminoverbindung unter Stabilisierung der polaren Form der C=N-Gruppe. Das Carbenium-Kohlenstoffatom zieht anschließend das am benachbarten C-Atom befindliche H-Atom mit seinen Bindungselektronen zu sich herüber. Die Abspaltung des sauren Enolwasserstoffs liefert im letzten Schritt dann das Endprodukt:



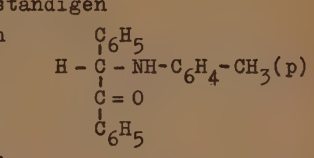
R = (p)CH_3 · C_6H_4 -

In dieser Form müßte eine Hydridverschiebung protonenkatalysiert ablaufen. Es ist jedoch auch eine Hydridverschiebung vorstellbar, die ohne den Einfluß von Protonen stattfindet, indem man annimmt, daß durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung die Polarität der C=N-Gruppe verstärkt wird. Hierdurch wird dann die Verschiebung des Wasserstoffs mit seinen Bindungselektronen erleichtert:

Es soll auch hier nochmals darauf hingewiesen werden, daß bei einem Hydridverschiebungsmechanismus im Verlaufe der Umlagerung vom Lösungsmittel keine Protonen geliefert werden, die später im Reaktionsprodukt C-ständig gebunden vorliegen.

b) Die Umsetzung von Benzoin mit p-Toluidin

Auch bei dieser Reaktion eines mittelständigen Ketols, die zum Desoxy-p-toluidino-benzoin (VI) führt, ist die Konstitution der entstehenden Verbindung gesichert. Weiterhin wurde durch die Umsetzung von asymmetrischen Acyloinen bewiesen, daß die Reaktion nicht aus einer Endiolform heraus erfolgt (31,32). Das Amin reagiert primär mit der Ketogruppe unter anschließender Umlagerung des gebildeten Anilderivats. Für die Umlagerungsreaktion, die gewisse Vergleiche mit der Ketosylamin-Umlagerung gestattet, lassen sich ebenfalls wieder zwei Schemata aufstellen, ein prototroper und ein Hydridverschiebungsmechanismus. Da die beiden denkbaren Reaktionsabläufe völlig analog zu formulieren sind wie bei der bereits beschriebenen Umsetzung des Mandelaldehyds (entstanden aus ω-Hydroxy-acetophenon), sei an dieser Stelle nur auf die dort angegebenen Mechanismen verwiesen (Seite 18 und 19). (Statt des einen endständigen Wasserstoffs ist bei



-VI-

der Benzoinreaktion eine Phenylgruppe zu schreiben). Die Umsetzung des Benzoins mit p-Toluidin verläuft sogar übersichtlicher, da hierbei nicht eine vorgelagerte Umlagerungsreaktion anzunehmen ist, wie sie der Übergang ω-Hydroxy-acetophenon $\longrightarrow$ Mandelaldehyd darstellt.

II. Untersuchungen zur Aufklärung der Mechanismen vorgenannter Umlagerungsreaktionen

Im Vordergrund dieser Untersuchungen standen die Versuche, bei jedem der vier Umlagerungstypen zu entscheiden, ob die Reaktion prototrop verläuft oder ob ihr ein Hydridverschiebungsmechanismus zugrunde liegt. Denn wenn auch einer Prototropie wohl die größere Wahrscheinlichkeit zukommt, so war doch bisher ein nicht prototroper Verlauf der einzelnen Umlagerungen nicht mit Sicherheit auszuschließen. Eine Klärung dieser Frage ist nur mittels der Isotopentechnik lösbar. Bevor jedoch der eingeschlagene Weg angedeutet wird, soll zuvor noch einmal der wesentliche Unterschied zwischen einer Hydridverschiebung und einer Prototropie, auf dem die Untersuchungsmethodik basiert, herausgearbeitet werden: Bei der Hydridverschiebung verbleibt der im Verlaufe der Umlagerung von einem C-Atom an das benachbarte C-Atom wandernde Wasserstoff innerhalb der Sphäre des Moleküls und tritt nicht in das umgebende Medium hinaus; ein beliebiges Proton des Lösungsmittels kann somit nicht seine Stelle im Molekül einnehmen. Es werden zwar Protonen, welche von dem umgebenden Medium geliefert werden, während der Umlagerung an die Zwischenstufen angelagert, aber niemals an den Kohlenstoff, sondern stets nur an den Stickstoff oder Sauerstoff. Derart gebundener Wasserstoff ist aber bekanntlich aktiv, d.h. durch andere in der Umgebung des Moleküls vorhandene Protonen austauschbar. Löst man eine Verbindung mit aktivem Wasserstoff in einem Lösungsmittel, das in der Lage ist, Protonen abzuspalten (z.B. Wasser oder Alkohole), so findet zwischen beiden ein ständiger H-Austausch statt (33).

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei einer prototropen Umlagerung. Hier tritt aus dem umgebenden Medium ein Proton an das Carbeniat-C-Atom unter Ausbildung einer C-H-Bindung. Dadurch verliert der Wasserstoff seine Aktivität, er ist nicht mehr austauschbar durch Lösen der Substanz in Lösungsmitteln, die ionisierenden Wasserstoff enthalten.

Auf Grund obiger Überlegungen sollte eine Entscheidung, nach welchem Mechanismus die Umlagerung abläuft, möglich sein, indem die Reaktionen in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, das markierte Protonen liefert. Verwendet man als Lösungsmittel Methanol, welches in der Hydroxylgruppe deuteriert wurde (CH_3OD, allgemein als Deuteromethanol bezeichnet), so werden keine Protonen sondern Deuteronen von diesem Lösungsmittel geliefert und im Verlaufe der Umlagerung an die Ausgangs- und Zwischenstufen angelagert. Nach mehrmaliger Umkristallisation der Endprodukte aus Alkohol wird das gesamte stickstoff- und sauerstoffgebundene Deuterium ausgetauscht sein. Demzufolge darf in durch Hydridverschiebung entstandenem Reaktionsprodukt kein Deuterium nachweisbar sein. Hat sich hingegen das Endprodukt durch prototrope Umlagerung gebildet, so muß es Deuterium enthalten, denn das während der Prototropie aufgenommene, kohlenstoffgebundene Deuterium ist nicht durch Behandlung mit Lösungsmitteln austauschbar.

Wie bereits erwähnt liegen bei der Umsetzung von Acyloinen mit Aminen wegen ihrer Unfähigkeit zur Ringbildung einfachere Verhältnisse vor als bei den entsprechenden Umsetzungen der Zucker; deshalb sollen die Reaktionen dieser "Modellsubstanzen" zuerst behandelt werden.

1) Die Reaktionen zwischen Acyloinen und p-Toluidin

Die Wahl des Benzoins aus der Gruppe der mittelständigen Ketole erfolgte ebenso wie die Auswahl des ω-Hydroxy-acetophenons als eines Vertreters der endständigen Ketole vorwiegend nach präparativen Gesichtspunkten. Aus den gleichen Gründen bot sich als Aminkomponente das p-Toluidin an. Beide Umsetzungen verlaufen praktisch ohne störende Nebenreaktionen, so daß jeweils ein reines Endprodukt in guter Ausbeute erhalten werden kann. Der Reaktionsablauf schien beim Benzoin besonders übersichtlich zu sein, da hier eine vorgelagerte Isomerisierung, wie sie bei der Umsetzung des ω-Hydroxy-acetophenons angenommen werden muß, fehlt.

a) Die Umsetzung von Benzoin mit p-Toluidin

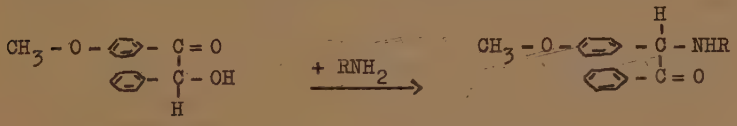
Die Darstellung der Aminoketone aus Benzoin und Aminen erfolgte bisher durch direkte Vereinigung der beiden Ausgangssubstanzen ohne Lösungsmittel und zwar entweder bei erhöhten Temperaturen in der Schmelze oder unter dem Einfluß eines Katalysators wie Zinkchlorid oder Phosphorpentoxid (32,34,35). Da zum Studium der Umlagerung die Reaktion in Deuteromethanol durchgeführt werden sollte, wurden im Vorwege die unter diesen Umständen optimalen Bedingungen ermittelt (36). Unter anderem wurde versucht, das α-Aminoketon ohne Salzsäurezusatz herzustellen. Dieser Versuch führte jedoch nicht zum Erfolg, die methanolische Lösung blieb nach einstündiger Reaktionszeit wasserhell und nach Abkühlung auf Zimmertemperatur kristallisierte das eingesetzte Benzoin zum großen Teil wieder aus, während die Reaktion bei Anwesenheit von Salzsäure sehr schnell eine gelbe Lösung lieferte, aus der das Aminoketon in gelben Nadeln auskristallisierte. Die Anwesenheit mindestens katalytischer Mengen Salzsäure ist notwendig zur Bildung des α-Aminoketons und zwar begünstigt die Salzsäure offenbar die Entstehung der Oxyiminoverbindung. Ob sie darüber hinaus auch Einfluß nimmt auf die Umlagerung ist nicht zu entscheiden, da die Umlagerung zum Aminoketon spontan erfolgt und die Oxyiminoverbindung nicht zu isolieren ist.

Die Umsetzung von Benzoin mit p-Toluidin in Deuteromethanol unter dem Einfluß von Salzsäure lieferte Phenyl-α-p-toluidinobenzylketon, das mehrmals aus größeren Mengen Alkohol umkristallisiert wurde. Die Messungen der Deuterium-Konzentrationen vor und nach einer vierten Umkristallisation des Reaktionsproduktes zeigten innerhalb der Fehlergrenzen den gleichen Wert, womit bewiesen ist, daß die Substanz schon nach der dritten Umkristallisation kein a k t i v e s Deuterium mehr enthielt. Der Gehalt des Reaktionsproduktes an C-ständigem Deuterium betrug 0,55 bis 0,60 g-atom D pro Mol Aminoketon (36). Das Ergebnis dieses ersten Versuches läßt verschiedene Deutungen zu; unter anderem ist nicht völlig auszuschließen, daß die beiden fraglichen Reaktionsmechanismen nebeneinander mit gleichen oder auch verschiedenen Geschwindigkeiten ablaufen. Allerdings ent-

hielt die Reaktionslösung bei diesem Versuch nur etwa 89 % aktives Deuterium neben 11 % aktivem Wasserstoff, so daß den bei der Umlagerung auftretenden Zwischenstufen sowohl Deuteronen als auch Protonen angeboten werden konnten. Da die relativen Übertragungsgeschwindigkeiten von Protonen und Deuteronen bei dieser Reaktion nicht bekannt sind, kann man nicht ohne weiteres vom Deuteriumgehalt des Endproduktes auf den tatsächlichen H/D-Austausch schließen (37,38). Um das Auftreten solcher Isotopieeffekte zu vermeiden, wurde der Versuch wiederholt, wobei sorgfältig darauf geachtet wurde, die Konzentration an aktivem Wasserstoff in der Reaktionslösung so niedrig wie möglich zu halten. So wurde beispielsweise p-Toluidin eingesetzt, bei dem vorher der N-ständige Wasserstoff durch Deuterium ersetzt worden war, indem das p-Toluidin aus Deuteriumoxid umkristallisiert wurde. Auch die verwendete Salzsäure wurde hergestellt durch Einleiten von HCl-Gas in D_2O. Dieser zweite Versuch lieferte ein Reaktionsprodukt, das 1,06 g-atom D pro Mol enthielt. Die Abweichung (+6%) vom theoretischen Wert 1 dürfte innerhalb der Meßunsicherheit liegen; ein H/D-Austausch an den Phenylresten oder der Methylgruppe der umgesetzten Verbindungen ist nach den bisherigen Erfahrungen unter den hier eingehaltenen, milden Reaktionsbedingungen auszuschließen (39,40,41,42). Durch die im Anschluß an die Isolierung erfolgten, mehrmaligen Umkristallisationen ist weiterhin gewährleistet, daß das Reaktionsprodukt kein a k t i v e s Deuterium mehr enthält.

Damit ist bewiesen, daß die Umsetzung des Benzoins mit p-Toluidin zum α-Aminoketon eine prototrope Reaktion einschließt. Um jedoch eindeutig die Umlagerung als prototrop verlaufend ansprechen zu können, mußte darüber hinaus gezeigt werden, daß weder das Benzoin noch das Reaktionsprodukt unter den geschilderten Bedingungen in der Lage sind, C-ständiges Deuterium während einer Isomerisierungsreaktion aufzunehmen. Es ist sogar wahrscheinlich, daß solchen Isomerisierungen eine Prototropie zugrunde liegt. Zunächst soll die Möglichkeit einer prototropen Isomerisierung des Ausgangsproduktes betrachtet werden:

Würde sich die Annahme einer derartigen Tautomerie bestätigen, so könnten über den zur Diskussion stehenden Umlagerungsmechanismus keine Angaben mehr gemacht werden. Im Falle einer Prototropie würde das im Verlaufe der Isomerisierung aufgenommene, C-gebundene Deuterium abgespalten werden und einer nachfolgenden Zwischenstufe würde ein neues Deuteron vom CH_3OD angeboten werden, im Falle einer Hydridverschiebung würde das Deuterium mit seinen Bindungselektronen verschoben werden; das Reaktionsprodukt enthielte in beiden Fällen kohlenstoffgebundenes Deuterium. Obwohl bekannt ist, daß die Isomerisierung des Benzoins bzw. der Verbindungen mit benzoinähnlicher Struktur nicht sonderlich leicht verläuft, wurden die Ergebnisse von C o w p e r und S t e v e n s (32) wegen der hier abgeänderten Reaktionsbedingungen überprüft. Zwei isomere Methoxy-benzoine (I und II) wurden jedes für sich unter genauer Einhaltung der bei der Benzoinreaktion vorliegenden Bedingungen mit p-Toluidin und Salzsäure in Methanol umgesetzt. Jede der beiden Verbindungen lieferte nur ein Endprodukt (Ia und IIa), das Isomere konnte in keinem der beiden Fälle (nicht einmal in Spuren) nachgewiesen werden.



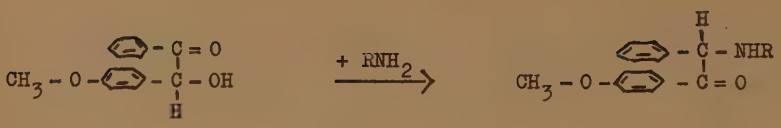
I

4-Methoxy-benzoin

Ia

p-Methoxy-phenyl-α-p-toluidino-benzylketon

R = (p)CH_3 - C_6H_4 -



II
4'-Methoxy-benzoin

IIa
Phenyl-α-p-toluidino-p-Methoxy-benzylketon

R = (p)CH_3 - C_6H_4 -

Während die oben genannten Autoren durch ihre Arbeiten in eleganter Weise zeigen konnten, daß auch für diese beiden Verbindungen die Annahme einer Umlagerung der primär gebildeten α-Oxyiminoverbindungen zutrifft (eine Reaktion aus der Endiolform heraus dürfte infolge des +M-Effektes der Methoxygruppe nur zu einem in beiden Fällen identischen Endprodukt führen), kam es hier darauf an, sicherzustellen, daß unter den der Benzoinumsetzung völlig analogen Reaktionsbedingungen keine Isomerisierung der Ausgangsprodukte stattfindet.

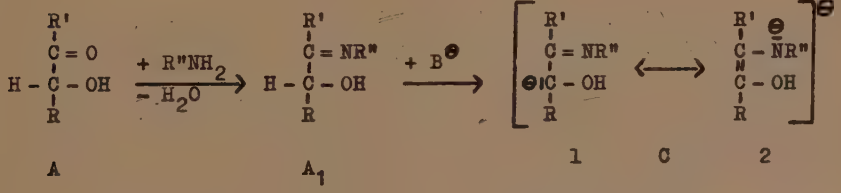
Zwar wurde bisher nur davon gesprochen, daß die durchgeführten Umsetzungen eine Isomerisierung der Ausgangsprodukte ausschließen; darüber hinaus beweisen sie jedoch auch, daß die Endprodukte unter den Reaktionsbedingungen stabil sind und sich nicht mit überschüssigem Amin umsetzen. Denn eine solche Umsetzung müßte die isomere Verbindung liefern, so daß die Reaktionslösung jeweils beide isomere Aminoketone enthielte. Infolgedessen ist der Beweis erbracht, daß die Umsetzungen der zwei Methoxy-benzoine mit p-Toluidin unter alleiniger Umlagerung der primär gebildeten α-Oxyiminoverbindungen die Reaktionsprodukte liefern.

Entsprechende Untersuchungen am Benzoin selbst können zu keinen Aussagen führen wegen der Gleichheit der beiden Phenylgruppen, die eine Entscheidung, ob Isomerisierungen stattfin-

den, unmöglich macht. Es dürften aber gegen die Annahme, daß das Benzoin ein den beiden p-Methoxy-benzoinen analoges Verhalten zeigt, keine Bedenken bestehen.

Obwohl obiger Analogieschluß überzeugend genug zu sein schien, wurde außerdem noch sichergestellt, daß das Endprodukt der Benzoinreaktion, das Phenyl-α-p-toluidino-benzylketon, keine Umlagerung erleidet, zumindest keine prototrop d.h. unter Aufnahme von Deuterium verlaufende. Das Reaktionsprodukt wurde nämlich in siedendem Deuteromethanol gelöst, wobei durch Zugabe von p-Toluidin und Salzsäure genau die Bildungsbedingungen eingehalten wurden. Die wiederisolierte Substanz, die zur Entfernung des aufgenommenen, aktiven Deuteriums mehrmals umkristallisiert wurde, hatte bei dieser Behandlung, wie eine Deuterium-Konzentrationsbestimmung ergab, kein Deuterium aufgenommen.

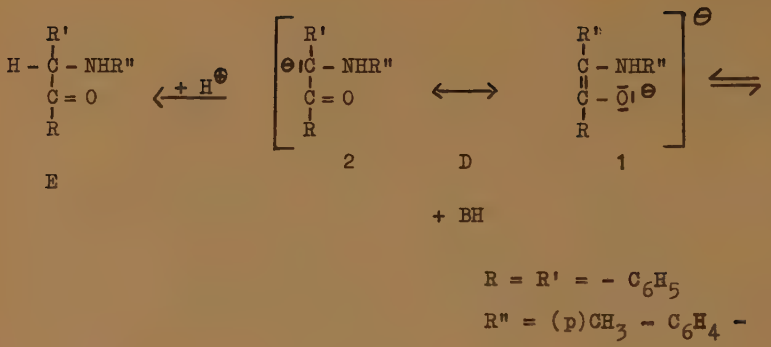
Auf Grund der beschriebenen Untersuchungen wird als sicher angenommen, daß die Umlagerung der α-Oxyiminoverbindung zum α-Aminoketon nach einem prototropen Reaktionsmechanismus erfolgt. Damit konnte die von H e y n s und Mitarb. (29) geäußerte Vermutung, daß die Reaktion der α-Hydroxy-carbonylverbindungen mit aromatischen Aminen einen Hydridverschiebungsmechanismus einschließt, nicht bestätigt werden. Allerdings muß dahingestellt bleiben, wieweit die gewonnenen Erkenntnisse auf die Reaktionen anderer Acyloine mit verschiedenen, sowohl aromatischen als auch aliphatischen Aminen übertragbar sind. Abschließend sei das Reaktionsschema für die besprochene Umsetzung des Benzoins mit p-Toluidin formuliert:



A $\quad$ A_1 $\quad$ 1 C 2

$R = R' = -C_6H_5$

$R'' = (p)CH_3 - C_6H_4 -$



Die Reaktion des Acyloins mit dem Amin ($A \rightarrow A_1$) soll protonenkatalysiert verlaufen; die darauffolgende Abspaltung des Protons hingegen ($A_1 \longrightarrow C_1$) erfolgt unter dem Einfluß eines Protonenacceptors ($B^{\ominus}$). Dieser Schritt dürfte die Aufwendung einer Aktivierungsenergie erfordern und damit geschwindigkeitsbestimmend sein. Eine (D_2) der mesomeren Strukturen der beiden miteinander im Gleichgewicht stehenden Anionen (C,D) kann schließlich unter Aufnahme eines Protons (bei der Umsetzung in CH_3OD entsprechend unter Aufnahme eines Deuterons) das Reaktionsprodukt (E) liefern.

b) Die Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon mit p-Toluidin

Die Darstellung des ω-p-Toluidino-acetophenons erfolgte in Analogie zu der Vorschrift von H e y n s und Mitarb. (29), nur wurde als Lösungsmittel statt Äthanol Deuteromethanol verwendet. Der Versuch, die Reaktion ohne Zusatz von Salzsäure durchzuführen, mißlang (36). Nach kurzer Reaktionszeit (einstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad) kristallisierte während des Abkühlens ω-Hydroxy-acetophenon aus der farblosen Lösung aus; nach längerer Reaktionsdauer (24 h) erhielt man aus einer tiefbraunen Lösung einen teerartigen Rückstand. Ebenso wie bei der Umsetzung des Benzoins ist die Anwesenheit katalytischer Mengen Salzsäure notwendig zur Bildung des Aminoketons in methanolischer Lösung. Es scheint, daß die Salzsäure die Bildung der Oxyiminoverbindung katalysiert; ob sie im Anschluß daran auch die Umlagerung dieser Verbindung beeinflußt, läßt sich nicht entscheiden.

Genau wie bei der Darstellung des Desoxy-p-toluidino-benzoins wurde das durch Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon und p-Toluidin in Deuteromethanol unter Salzsäurezusatz erhaltene Reaktionsprodukt mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Auf die gleiche, bereits beschriebene Weise (s.S. 24/25) wurde auch gezeigt, daß die Umkristallisationen ausreichen, um das gesamte aktive Deuterium zu entfernen. Ein erster Versuch lieferte ein Produkt mit einem Gehalt von 1,3 g-atom Deuterium pro Mol (36). Da dieser Wert keine befriedigenden Schlüsse zuließ, wurde der Versuch wiederholt, wobei zur Vermeidung von Isotopieeffekten die Konzentration an aktivem Wasserstoff in der Reaktionslösung möglichst niedrig gehalten wurde. Dieses konnte erreicht werden, indem bereits bei den Ausgangsprodukten durch Vorbehandlung mit Deuteriumoxid der aktive Wasserstoff durch Deuterium ersetzt wurde; auch war das für den zweiten Versuch verwendete Deuteromethanol praktisch nicht mehr durch CH_3OH verunreinigt (da inzwischen die Qualität des handelsüblichen Deuteriumoxids, das als Ausgangsmaterial für die Herstellung des Deuteromethanols diente, verbessert worden war), während das vorher verwendete CH_3OD einen geringeren D-Gehalt

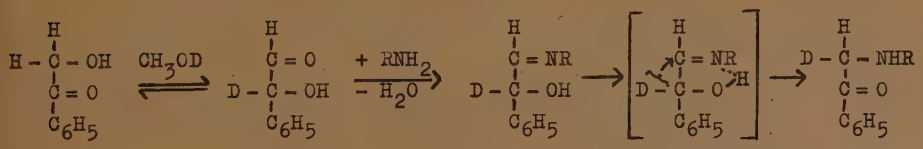
aufwies. Das unter diesen verbesserten Bedingungen erhaltene ω-p-Toluidino-acetophenon besaß einen Deuteriumgehalt von 1,82 g-atom pro Mol, das bedeutet eine Abweichung von nur - 9 % vom Wert 2. Da eine Substitution von H-Atomen der Phenylgruppe durch Deuterium ausgeschlossen werden darf (39,40, 41,42), zwingt das Resultat zu der Annahme, daß sich die beiden Deuteriumatome am ω-C-Atom des ω-p-Toluidino-acetophenons befinden. Bevor dieses überraschende Ergebnis für Rückschlüsse auf den Mechanismus der Umlagerung benutzt werden darf, muß jedoch noch untersucht werden, ob nicht vielleicht das Reaktionsprodukt fähig ist, durch eine unter Protonenwanderung verlaufende Umlagerung Deuterium anzulagern. Ebenso ist zu überlegen, ob die der eigentlichen Reaktion vorgelagerte Umwandlung des ω-Hydroxy-acetophenons in Mandelaldehyd einen Einfluß auf den Deuteriumgehalt des Reaktionsproduktes haben könnte.

Zunächst wurde festgestellt, daß das Reaktionsprodukt unter den Bildungsbedingungen in sehr kleinen Mengen kohlenstoffgebundenes Deuterium aufnimmt, und zwar betrug der D-Gehalt nach verdoppelter Reaktionszeit 0,11 g-atom pro Mol. Es ist eindeutig, daß diese geringe Deuteriumaufnahme im Vergleich zu dem hohen Wert von 1,82 g-atom D pro Mol ω-p-Toluidino-acetophenon gar nicht ins Gewicht fällt. Der Befund darf lediglich als Hinweis gelten, daß das Endprodukt in der Lage ist, in sehr geringem Umfange Rückspaltungs- oder Isomerisierungsreaktionen einzugehen, bei denen Carbeniationen auftreten dürften.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem Ausgangsprodukt ω-Hydroxy-acetophenon. Es wurde bereits des öfteren betont, daß hier im Gegensatz zu der Reaktion eines mittelständigen Ketols eine Umlagerung in den α-Hydroxyaldehyd anzunehmen ist. Aus dieser Aldehydform heraus erfolgt dann die Umsetzung mit dem Amin. Um zu erfahren, ob diese Tautomerie zu einer Deuteriumaufnahme am ω-C-Atom führen kann, wurde die Darstellung des ω-p-Toluidino-acetophenons in CH_3OD wiederholt, jedoch mit einem Überschuß an Hydroxy-acetophenon. Ein Teil des nicht

umgesetzten Ausgangsproduktes wurde nach 30 min (der Reaktionszeit des Hauptversuches) isoliert und nach Entfernung des aktiven Deuteriums einer Deuterium-Konzentrationsbestimmung unterworfen. Ein anderer Teil wurde erst nach 90 min (dem Dreifachen der üblichen Reaktionszeit) isoliert, um etwa auftretende, kinetische Effekte zu erkennen. Die erste Fraktion enthielt ungefähr 0,2 g-atom, die zweite Fraktion 0,34 g-atom Deuterium pro Mol ω-Hydroxy-acetophenon. Dieses Ergebnis zeigt, daß das wiederisolierte Ausgangsprodukt tatsächlich eine geringe Menge Deuterium am ω-C-Atom aufgenommen hat, die aber von gleicher Größenordnung wie bei dem Endprodukt ist und den hohen Wert von 1,82 g-atom D nicht zu erklären vermag. Wenn den herrschenden Vorstellungen über den Mechanismus solcher Isomerisierungsreaktionen, die bekanntlich unter Protonenwanderung verlaufen sollen, gefolgt wird, so sollte das nicht umgesetzte ω-Hydroxy-acetophenon sogar bis zu 1 g-atom Deuterium pro Mol enthalten können, da ja auch die Rückreaktion Mandelaldehyd → ω-Hydroxy-acetophenon als eine prototrope Isomerisierung angesehen werden muß. Demnach ist zu vermuten, daß die Umlagerungstendenz des ω-Hydroxy-acetophenons unter den Reaktionsbedingungen gering ist, und in nennenswertem Maße nur dann erfolgt, wenn die Aldehyd-Form durch die Umsetzung mit dem Amin aus dem Gleichgewicht entfernt wird.

Die Betrachtung, welche Ursachen für den hohen Wert der Deuteriumaufnahme im Endprodukt in Frage kommen, darf nicht abgeschlossen werden, ohne zu berücksichtigen, daß auch eine anionotrope Verschiebung des Wasserstoffes zu einem Gehalt des Reaktionsproduktes an Deuterium führen kann, da nämlich das Mandelaldehyd infolge einer prototropen Bildung aus ω-Hydroxy-acetophenon bereits Deuterium enthält:



R = (p)CH_3 - C_6H_4 -

Das an dem mittelständigen C-Atom des Mandelaldehyds gebundene Deuterium beeinflußt die Ergebnisse natürlich nur dann, wenn die nachfolgende Reaktion mit dem Amin unter Hydridverschiebung abläuft, während es im Falle einer prototropen Reaktion abgespalten und vom Lösungsmittel aufgenommen wird.

Berücksichtigt man alle Faktoren, die zu dem Deuteriumgehalt des Reaktionsproduktes beitragen können, so ergibt sich im ungünstigsten Falle folgende Gesamtbilanz:

a) Das Endprodukt kann unter den stets streng eingehaltenen Bildungsbedingungen 0,11 g-atom Deuterium pro Mol aufnehmen. Dieser Wert wurde gefunden nach einer Reaktionszeit von 60 min, während die Reaktionszeit des Hauptversuches (die Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon mit p-Toluidin) nur 30 min betrug. Die Deuteriumaufnahme des Endproduktes im Hauptversuch ist also sicherlich geringer.

b) Die Ausgangssubstanz ω-Hydroxy-acetophenon zeigte nach 30 min einen Deuteriumgehalt von 0,2 g-atom pro Mol. Auch hier handelt es sich zweifellos um einen Maximalwert, denn der aus dem partiell deuterierten Hydroxy-acetophenon entstehende Mandelaldehyd besitzt nur noch ein H- bzw. D-Atom am ω-Kohlenstoff. Solche H/D-Abspaltungen von einem Kohlenstoffatom erfolgen aber im Verhältnis der kinetischen und intramolekularen Isotopieeffekte, die erfahrungsgemäß nicht so groß sind, daß ausschließlich Wasserstoff abgespalten wird. Hinzu kommt, daß der im Hauptversuch gebildete Mandelaldehyd wahrscheinlich sofort eine Reaktion mit dem Amin eingeht und nicht erst wieder eine rückläufige Isomerisierung erleidet.

c) Das unter der Annahme einer prototropen Isomerisierung des Hydroxy-acetophenons an dem mittelständigen C-Atom des Mandelaldehyds befindliche Deuterium könnte während der Umsetzung mit dem Amin anionotrop wandern und damit einen prototropen Mechanismus vortäuschen. Hierbei kann maximal ein D zum ω-C-Atom hin verschoben werden.

Sollten sich alle diese Möglichkeiten summieren, was nicht sehr wahrscheinlich anmutet, so enthielte das Reaktionsprodukt im

Höchstfalle 1,31 g-atom D pro Mol, das sind aber nur 72 % des tatsächlich gefundenen Deuteriumgehaltes.

Die Konsequenz aus obigen Überlegungen ist die Behauptung, daß die Umlagerung der α-Oxyiminoverbindung zum α-Aminoketon prototrop verläuft. Allerdings widerspricht der Deuteriumgehalt von 1,82 g-atom pro Mol Reaktionsprodukt allen bisherigen Vorstellungen über den Verlauf der Reaktion. Nach dem auf Seite 19 für den Fall des ω-Hydroxy-acetophenons angegebenen prototropen Mechanismus verbleibt nämlich eine Wasserstoffatom stets am endständigen Kohlenstoff, sollte also nicht durch Deuterium austauschbar sein. Eine Möglichkeit, auch diesen Wasserstoff durch Deuterium zu ersetzen, ergibt sich, wenn die Reaktion der (im Schema letzten) mesomeren Struktur des Anions zum Aminoketon, die unter Aufnahme eines Protons erfolgt, als reversibel angesprochen wird. Besitzt das Endprodukt bereits ein Deuterium, aufgenommen während der prototropen Umlagerung der Oxyiminoverbindung, so sollte infolge der Reversibilität des letzten Schrittes bevorzugt ein Wasserstoff abgespalten werden und die erneute Anlagerung eines Deuterons lieferte dann in der Tat ein Aminoketon, das etwa 2 g-atom D pro Mol enthielte. Gerade diese naheliegende Erklärung ist aber widerlegt durch die Feststellung, daß das α-Aminoketon unter den Reaktionsbedingungen nicht in der Lage ist, nennenswerte Mengen Deuterium aufzunehmen.

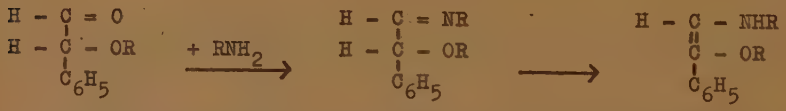
Der geschilderte Sachverhalt scheint es deshalb erforderlich zu machen, die hohe Deuteriumaufnahme während der Reaktion durch die Formulierung ketenähnlicher Zwischenstufen zu deuten, die unter Anlagerung von Deuteronen in ein Endprodukt mit annähernd 2 g-atom D pro Mol übergehen:

z.B. $C_6H_5-C(-OH)=NR$ oder $C_6H_5-C(-OH)=\overset{\ominus}{C}-NHR$

I II

Ein Auftreten der hypothetischen Struktur II würde bedeuten, daß die in Frage kommende C-H Bindung der Enaminol-Stufe derart labil ist, daß ein H/D-Austausch mit dem Lösungsmittel stattfinden kann. Ein solcher basenkatalysierter H/D-Austausch wurde aufgefunden bei einigen halogensubstituierten Äthylenen (50); es wird hierbei ein Vinylcarbanion als Zwischenstufe angenommen. Allerdings sind aber, um einen Austausch einzuleiten, Substituenten mit einem sehr großen -I-Effekt erforderlich, denn andere Verbindungen wie phenylsubstituierte Äthylene, Maleinsäureanhydrid, Zimtsäurederivate u.a. zeigen unter gleichen Bedingungen keine Deuteriumaufnahme.

Um diese Diskrepanz zu den bisherigen Anschauungen, die durch den unerwartet hohen Deuteriumgehalt des Endproduktes hervorgerufen wurde und ebenfalls noch bei den Umsetzungen der Zucker mit Aminosäuren zu diskutieren sein wird, zu erklären, dürfte es vorteilhaft sein, einen Äther des Mandelaldehyds mit p-Toluidin umzusetzen. Diese Verbindung sollte sowohl mit der Aminkomponente unter Bildung einer Schiff'schen Base reagieren als auch noch eine Enaminol-Stufe bilden, während die eigentliche Umlagerung zum Aminoketon nicht erfolgen kann:



Würde sich herausstellen, daß bei dieser Reaktion Deuterium aufgenommen wird, so fände der hohe Deuteriumgehalt des ω-p-Toluidino-acetophenons eine einleuchtende Erklärung; es wäre nämlich dann ein prototroper Mechanismus anzunehmen, bei dem das intermediär auftretende Enaminol an dem endständigen C-Atom einen H/D-Austausch erleiden kann. Demgegenüber lassen sich die bisherigen Ergebnisse nicht zufriedenstellend deuten, wenn man einen anionotropen Mechanismus annimmt.

2) Die Reaktionen zwischen Hexosen und Aminosäuren

Es lag nahe, für die folgenden Umsetzungen als Aminkomponente Aminosäuren zu wählen, da diese im Gegensatz zu aliphatischen und aromatischen Aminen sowohl mit Aldosen als auch mit Ketosen Umlagerungsprodukte bilden. Das L-Valin bot sich besonders an, weil es mit Hexosen in befriedigender Ausbeute Substanzen liefert, die relativ leicht kristallisiert erhalten werden können, obwohl natürlich auch in diesem Falle die Kristallisationsfähigkeit sehr schlecht ist im Vergleich zu der der Aminoketone. Als Zuckerkomponenten wurden D-Glucose und D-Fructose eingesetzt, da diese beiden Zucker jeweils den Prototyp der Aldo- bzw. Ketohexosen darstellen und über ihre Umsetzungen entsprechend viel experimentelles Material vorliegt.

a) Die Amadori-Umlagerung - Die Umsetzung von D-Glucose mit L-Valin

Fructose-Valin wurde erstmals kristallin erhalten von H e y n s und Mitarb. (43) durch Umsetzung von D-Glucose mit L-Valin in Methanol. Bevor diese Reaktion in Deuteromethanol durchgeführt werden konnte, mußten Vorversuche zeigen, daß die bei der ersten Umsetzung, die zum kristallinen Endprodukt führte, verwendete Lösungsmittelmenge (1,2 l) reduziert werden kann auf etwa 100 ml bei gleichen Einwaagen an den beiden Ausgangsprodukten, da nicht so viel Deuteromethanol zur Verfügung stand. Dabei ergab sich, daß die Reaktion in kleinen Mengen Lösungsmittel sogar um mehr als 30 % bessere Ausbeuten an Fructose-Valin liefert. Des weiteren wurde festgestellt, daß die Anwesenheit von etwa 5 % Wasser in der Lösung nicht störend wirkt; diese Untersuchung war erforderlich, da die als Ausgangsprodukt eingesetzte D-Glucose noch etwa 4 g D_2O enthielt, das zurückgeblieben war von der Vorbehandlung mit Deuteriumoxid zur Entfernung des aktiven Wasserstoffes der Glucose.

Die Reaktion zwischen D-Glucose und L-Valin in Deuteromethanol lieferte Fructose-Valin, das einen Gehalt von 1,88 g-atom Deuterium pro Mol (Mittelwert aus zwei Messungen) aufwies. Es ist sichergestellt, daß es sich hierbei um kohlenstoffständiges, inaktives Deuterium handelt. Die Abweichung von einem theoretischen Wert 2 beträgt nur - 6 % und ist damit noch etwas geringer als im Falle des ω-p-Toluidino-acetophenons. Auf Grund des gleichen Deuteriumgehaltes der Endprodukte beider Reaktionen liegt es nahe, zwischen der Umsetzung von D-Glucose mit L-Valin und der des ω-Hydroxy-acetophenons mit p-Toluidin vergleichende Betrachtungen anzustellen und analoge Reaktionsmechanismen zu diskutieren. Während allerdings bei der Reaktion der Modellsubstanzen angenommen werden durfte, daß sich die beiden Deuteriumatome am endständigen Kohlenstoff befinden, ist diese Annahme hier nicht ohne weiteres zulässig. Es liegt im Bereich des Möglichen, daß das C-Atom 3 der Fructose einen Teil des Deuteriums gebunden hält. Zwischenstufen, die eine solche Anlagerung erklären könnten, wurden beispielsweise formuliert von W o l f r o m und Mitarb. (44,45) für den Fall der Bildung von Furfurol-Derivaten aus D-Glucose. Um über die Verteilung des Deuteriums in dem Reaktionsprodukt Aufschluß zu gewinnen, wurde das deuterierte Fructose-Valin der katalytischen Oxydation unterworfen, die eine Abspaltung des C-Atoms 1 der Hexose zur Folge hat, während sich am C-Atom 2 eine Carboxylgruppe ausbildet. Das erhaltene Oxydationsprodukt d-Arabonsäure (isoliert als Ammoniumsalz) enthielt kein Deuterium mehr, womit bewiesen ist, daß sich das gesamte Deuterium des Fructose-Valins am C-Atom 1 des Zuckerrestes befand.

Schließlich schien es von Interesse, zu untersuchen, wie sich Fructose-Valin als Endprodukt der Amadori-Umlagerung unter den Bildungsbedingungen verhält. Ist es in der Lage, durch irgendwelche Isomerisierungs- oder Austauschreaktionen Deuterium aufzunehmen? Um diese Frage zu beantworten, wurde Fructose-Valin unter genau den Reaktionsbedingungen, die zur Bildung des deuterierten Fructose-Valins führten, mit Deuteromethanol behandelt. Anschließend wurde das Fructose-Valin aus der Reak-

tionslösung wieder in kristalliner Form isoliert. Eine Deuterium-Konzentrationsbestimmung zeigte, daß das Fructose-Valin hierbei 0,92 d.h. nahezu 1 g-atom Deuterium pro Mol aufnahm. Dieser Befund sagt aus, daß das Verhalten des Amadoriproduktes unter den Reaktionsbedingungen nicht identisch ist mit dem der "Modellsubstanz" ω-p-Toluidino-acetophenon, die unter vergleichbaren Bedingungen nur eine sehr geringe Menge Deuterium aufgenommen hatte, also gegen einen H/D-Austausch wesentlich stabiler ist als das Amadoriprodukt. Überlegungen, welche Faktoren zu dieser Deuteriumaufnahme führen könnten, sollen zurückgestellt werden, bis auch die bei der Heyns-Umlagerung gemachten Beobachtungen dargelegt worden sind, um möglichst viel Vergleichsmaterial vorliegen zu haben.

Die Untersuchung, wie sich das Endprodukt unter den Darstellungsbedingungen verhält - sie soll der Einfachheit halber kurz als "Austauschversuch" bezeichnet werden -, lieferte noch gute Hinweise für die Beständigkeit des Amadoriproduktes. In Übereinstimmung mit allen bisherigen Arbeiten über die Amadori-Umlagerung wurde festgestellt, daß keine anderen Hexose-Aminosäuren wie Glucose-Valin oder Mannose-Valin gebildet werden. Darüber hinaus waren in der Reaktionslösung weder freie Zucker noch andere Zersetzungsprodukte, wie zum Beispiel Furfurolderivate, nachweisbar; die gleiche Beobachtung konnte im Falle des Fructose-Glycins gemacht werden. Erhitzt man Fructose-Glycin mehrere Stunden unter Zusatz von Glycin in Methanol, so lassen sich ebenfalls keine anderen Hexose-Glycin-Verbindungen, freie Zucker oder Zersetzungsprodukte chromatografisch nachweisen. Dieser Befund spricht offenbar gegen eine Rückspaltung der einmal gebildeten Fructose-Aminosäure in Aminosäure und freien Zucker und macht auch den Ablauf anderer Nebenreaktionen, die zu einer allmählichen Konzentrationsabnahme des Amadoriproduktes führen könnten, höchst unwahrscheinlich.

Wie bei der Modellreaktion, der Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon mit p-Toluidin, enthält das Amadoriprodukt der Reaktion von D-Glucose und L-Valin annähernd 2 g-atom Deuterium pro Mol Endprodukt. Ein Unterschied zwischen beiden Reaktionen ist zu bemerken bei den Austauschversuchen, bei denen das Fruc-

tose-Valin etwa 1 g-atom Deuterium pro Mol aufnimmt, während die Deuteriumaufnahme des ω-p-Toluidino-acetophenons nur sehr gering ist (0,11 g-atom). Bei der Amadori-Umlagerung ist man aber nicht gezwungen, eine Vinylcarbanion-Zwischenstufe zu formulieren, wie es die Ergebnisse bei der Modellreaktion erforderlich machten. Denn in dem von K u h n und W e y g a n d angegebenen Mechanismus soll die Bildung des Aminozuckers aus dem Enaminol durch Anlagerung eines Protons an das C-Atom 1 reversibel sein. Da der Austauschversuch zeigte, daß das Fructose-Valin unter den Darstellungsbedingungen tatsächlich etwa 1 g-atom D pro Mol aufnimmt, kann man wie folgt argumentieren: Das aus dem N-Glycosid gebildete Enaminol geht unter Aufnahme eines Deuterons in Fructose-Valin über. Von dem C-1 dieses Endproduktes wird auf Grund des Isotopieeffektes bevorzugt ein Proton abgespalten und das so entstandene, am C-1 bereits deuterierte Enaminol geht unter erneuter Aufnahme eines Deuterons in das dideuterierte Amadoriprodukt über. Eine Wiederholung dieses reversiblen Schrittes kann keine Verringerung des Deuteriumgehaltes zur Folge haben, da dem Enaminol vom Losungsmittel immer wieder in überwiegendem Maße Deuteronen angeboten werden; im Gegenteil wird wegen des intramolekularen Isotopieeffektes hierdurch nur eine Erhöhung des Deuteriumgehaltes des Endproduktes bewirkt, bis der Grenzwert 2 erreicht ist.

Ob in Analogie zur Modellreaktion auch hier ein hypothetisches Vinylcarbanion angenommen werden darf, wodurch in Konkurrenz zu der obigen Auffassung ebenfalls der Deuteriumgehalt des Endproduktes zu erklären wäre, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls stehen alle bei der Untersuchung der Amadori-Umlagerung erhaltenen Ergebnisse in Einklang mit einem prototropen Mechanismus; sie können nicht gedeutet werden mittels eines Hydridverschiebungsmechanismus.

b) Die Heyns-Umlagerung - Die Umsetzung von D-Fructose mit L-Valin

Bei der systematischen Untersuchung des Verhaltens von D-Fructose gegen verschiedene Aminosäuren gelang es H e y n s und Mitarb. (25) unter anderem D-Glucose-L-Valin in kristalliner Form zu erhalten. Die Darstellung dieser Verbindung erfolg-

te durch vierstündiges Erhitzen von D-Fructose und L-Valin in Methanol unter Zusatz von wasserfreier Oxalsäure als Katalysator. Eigene Vorversuche hatten zunächst zum Ziel, die Lösungsmittelmenge zu verringern und den Zusatz von Oxalsäure zu vermeiden; denn es wurde angestrebt, die Darstellung des Glucose-Valins in Deuteromethanol unter völlig gleichen Bedingungen durchzuführen wie die zuvor beschriebene Darstellung des Fructose-Valins, um vergleichende Betrachtungen zwischen beiden Reaktionen zu ermöglichen. Deshalb wurde auch die Reaktionszeit im Gegensatz zu der von H e y n s und Mitarb. angegebenen Vorschrift auf 18 Stunden erhöht, obwohl anfangs befürchtet wurde, daß diese Verlängerung der Reaktionszeit ungünstige Auswirkungen auf die Ausbeute an Glucose-Valin haben könnte. Weiterhin wurde sichergestellt, daß die Anwesenheit von etwa 5 % Wasser in der methanolischen Lösung nicht störend wirkt; wie bei der Umsetzung von D-Glucose konnte nämlich auch hier die mit Deuteriumoxid vorbehandelte Fructose nicht restlos frei von D_2O erhalten werden.

Nachdem sich im Rahmen der Vorversuche gezeigt hatte, daß die Zugabe eines Katalysators unterbleiben und die Darstellung des Glucose-Valins unter gleichen Bedingungen wie die des Fructose-Valins durchgeführt werden kann, wurde die Umsetzung in Deuteromethanol vorgenommen, das als Hauptprodukt anfallende Glucose-Valin mittels einer Ionenaustauschersäule von den Ausgangs- und Nebenprodukten (Fructose-Valin und Mannose-Valin) abgetrennt und zur Kristallisation gebracht. Das auf diese Weise isolierte Reaktionsprodukt enthielt 1,02 g-atom kohlenstoffgebundenes Deuterium pro Mol. Die Abweichung von dem theoretischen Wert 1 liegt innerhalb der Meßunsicherheit. Damit wurde ein Ergebnis erhalten, welches identisch ist mit dem der Benzoinreaktion, so daß die Formulierung eines beiden gemeinsamen Mechanismus zulässig erscheint. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß im Falle des komplizierter gebauten Glucose-Valins nicht von vornherein feststeht, welches C-Atom der Hexose das Deuterium gebunden hält. Den bisherigen Vorstellungen entsprechend sollte sich das Deuterium am C-Atom 2 des Zuckeranteils befinden, es ist jedoch nicht völlig auszu-

schließen, daß das gesamte Deuterium oder aber vielleicht ein Teil an dem C-Atom 1 haftet. Um über die Lage bzw. die Verteilung des Deuteriums innerhalb des Glucose-Valins Aufschluß zu gewinnen, wurde das deuterierte Reaktionsprodukt deshalb mittels Quecksilberoxid zu D-Gluconsäure-L-Valin oxydiert. Durch diese Oxydation wird der an dem C-Atom 1 gebundene Wasserstoff und entsprechend natürlich auch Deuterium entfernt. Das Oxydationsprodukt wies einen Deuteriumgehalt auf von 0,92 g-atom pro Mol; deshalb kann mit Sicherheit behauptet werden, daß sich zumindest der weitaus größte Teil des Deuteriums im Glucose-Valin nicht an dem C-Atom 1 befand. Mit großer Wahrscheinlichkeit haftet es demnach an dem C-Atom 2 der Glucoseverbindung, denn eine C-D-Bindung an dem C-Atom 3 oder noch weiter von dem Reaktionszentrum entfernt ist nicht zu erwarten.

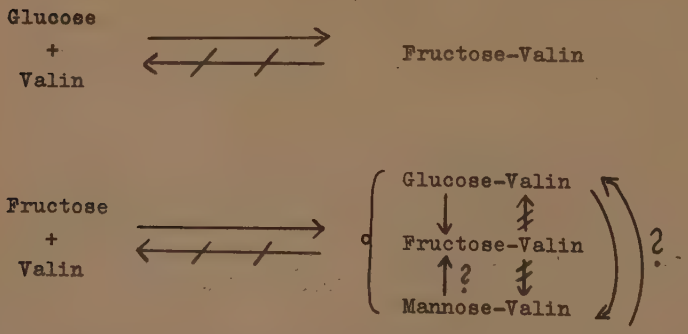
Wie schon bei den Modellreaktionen und bei dem Fructose-Valin beschrieben, sollte auch in diesem Falle ein Austauschversuch durchgeführt werden, dh. es sollte untersucht werden, wie sich das Reaktionsprodukt unter den Darstellungsbedingungen verhält. Dazu wurde Glucose-Valin unter Zusatz von L-Valin 18 Stunden in Deuteromethanol am Rückfluß erhitzt. Leider ließ sich das eingesetzte Heynsprodukt nicht wieder isolieren, so daß über die Deuteriumaufnahme keine Angaben gemacht werden können. Der Austauschversuch brachte aber ein anderes überraschendes Ergebnis: Die methanolische Lösung enthielt neben Glucose-Valin (30 - 40 %) auch Fructose-Valin (60 - 50 %), hingegen waren keine freien Zucker nachweisbar. Eine ungefähre Konzentrationsangabe der einzelnen Hexose-Aminosäuren konnte papierchromatografisch durch Vergleich der Fleckenintensitäten gemacht werden. Außerdem zeigte das Chromatogramm die Anwesenheit einer dritten Verbindung, die ihrem R_F-Wert zufolge identisch ist mit Mannose-Valin und in einer Konzentration von weniger als 10 % vorlag. Dieser Befund zeigt einmal die wesentlich geringere Stabilität des Glucose-Valins im Gegensatz zu der Fructose-Valin-Verbindung, die ja keine Nebenprodukte im Austauschversuch lieferte und sich bei der hier betrachteten Reaktion sogar aus dem Glucose-Valin bildete. Darüber hinaus

lassen sich aus dem Verhalten des Glucose-Valins noch weiterreichende Konsequenzen ziehen, doch seien zuvor die bisherigen Auffassungen über die Ursachen, die zur Bildung von Nebenprodukten bei der Heyns-Umlagerung führen, mitgeteilt.

Die Entstehung des Amadoriproduktes wurde erklärt durch eine Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Umlagerung eines Teiles der D-Fructose zu D-Glucose und D-Mannose und deren weitere Umsetzung mit der Aminkomponente. Gegen diese Annahme erhoben sich jedoch bald Bedenken (25), da teilweise recht große Mengen an Fructose-Aminverbindungen gebildet wurden, und die Reaktionsbedingungen ein solches Ausmaß der Fructose-Umlagerung kaum zulassen dürften. Es wurde deshalb vorgeschlagen, die offene Form der Fructose, die bekanntlich in sehr geringen Konzentrationen vorliegt, für das Auftreten des Amadoriproduktes verantwortlich zu machen. Diese offene Form, die nicht wie die Halbacetalform N-Glycoside bilden kann, sollte in Analogie zu dem Verhalten der Ketole in der Lage sein, über eine Schiff'sche Base die Fructosaminverbindungen zu bilden. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion müßte allerdings recht groß sein, da trotz der geringen Konzentration der offenen Form der Fructose bemerkenswerte Mengen an Amadoriprodukt entstehen. Demgegenüber bereitet es natürlich keine Schwierigkeiten, die Bildung von Mannose-Aminverbindungen zu erklären, da die Umsetzung der Fructose die Ausbildung eines neuen Asymmetriezentrums am C-Atom 2 zur Folge hat und damit zwei epimere Verbindungen entstehen können.

Wenn auch noch Untersuchungen erforderlich sind, um einmal von einer beweiskräftigen Widerlegung der obigen beiden Anschauungen sprechen zu dürfen, so lieferte der durchgeführte Austauschversuch doch gute Hinweise dafür, daß diese Deutungen unzutreffend sind. In beiden Fällen sollte Fructose die Ausgangssubstanz für die Bildung des Fructose-Valins sein, indem sie entweder eine Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Umlagerung in Glucose und Mannose erleidet, oder aber in der offenen Form über eine Azomethinstruktur mit der Aminosäure reagiert. Da in dem Austauschversuch (Glucose-Valin und L-Valin

in Deuteromethanol) keine Fructose vorgegeben war, kann sie nur entstanden sein aus dem Glucose-Valin, die Bildungsreaktion dieses Heynsproduktes müßte also in allen einzelnen Reaktionsschritten reversibel verlaufen. Dann sollte man aber erwarten, daß in dem Reaktionsansatz Fructose nachzuweisen ist; im Falle einer Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Umlagerung sollten sich auch Glucose und Mannose in der Lösung befinden. Der recht empfindliche, papierchromatografische Nachweis irgendwelcher freier Zucker gelang aber, wie erwähnt, nicht. Man könnte dem entgegenhalten, daß die aus dem Glucose-Valin gebildete Fructose bzw. die daraus durch Umlagerung entstandenen Aldosen sich sehr schnell mit überschüssigem Valin umsetzen. Um diese Behauptung zu prüfen, wurde unter den Bedingungen des Austauschversuches D-Fructose mit L-Valin im Überschuß umgesetzt. Hier dürften dann, wenn das Argument einer sehr schnellen Reaktion des freien Zuckers mit überschüssigem Valin zutrifft, keine freien Zucker nach Beendigung der Reaktionszeit von 18 Stunden nachgewiesen werden können; die Reaktionslösung enthielt aber sehr wohl merkliche Menge D-Fructose. Auf Grund der hier beschriebenen Versuche scheint deshalb die Aufstellung des folgenden Schemas für die Umsetzung von D-Glucose und D-Fructose mit L-Valin gerechtfertigt:



Die Bildung des Amadoriproduktes aus Glucose und Valin verläuft ebenso wie die Bildung von Glucose-Valin aus Fructose und Valin irreversibel. Während das Fructose-Valin unter den

Reaktionsbedingungen stabil ist, liefert das Glucose-Valin überraschenderweise Fructose-Valin und wahrscheinlich auch Mannose-Valin. Die bei der Heyns-Umlagerung stets in geringen Mengen anfallende Mannoseverbindung scheint demnach nicht nur (wie bisher angenommen) aus den Ausgangsprodukten zu entstehen, sondern auch unmittelbar aus der Glucoseverbindung gebildet zu werden. Ob es sich hierbei um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, ist nicht bekannt. Sicherlich irreversibel verläuft die Bildung des Amadoriproduktes aus Glucose-Valin. (In dem obigen Schema ist die Irreversibilität einer Reaktion angedeutet durch einen Pfeil mit zwei schrägen Querstrichen). Für die präparative Darstellung des Glucose-Valins mittels der Heyns-Umlagerung folgt daraus, daß eine optimale Reaktionszeit existiert, in der das Verhältnis gebildete Glucoseverbindung zu daraus entstandenem Amadoriprodukt einen Maximalwert besitzt.

Die unerwarteten Ergebnisse, die der Austauschversuch des Glucose-Valins lieferte, führen damit zu völlig neuen Anschauungen über die Bildung der Nebenprodukte bei der Heyns-Umlagerung. Ein Reaktionsmechanismus hierfür soll in der folgenden Diskussion der Ergebnisse formuliert werden. Es mag hier der Hinweis genügen, daß in diesem Reaktionsschema eine Endiamin-Struktur eine gleiche zentrale Stellung einnimmt wie das Enaminol in dem prototropen Mechanismus, der für die Bildung der Aminozucker bei der Amadori- und Heyns-Umlagerung aufgestellt wurde.

Wenn bei der Heyns-Umlagerung auch der bei der Benzoinreaktion eindeutig erbrachte Beweis schuldig geblieben wurde, daß das Reaktionsprodukt unter den Darstellungsbedingungen kein Deuterium aufnimmt, im Gegenteil wegen des instabilen Verhaltens des Endproduktes sogar die Annahme einer Deuteriumaufnahme eine gewisse Wahrscheinlichkeit besitzt, so lassen sich doch alle Phänomene zwanglos mittels eines prototropen Mechanismus in Anlehnung an das von K u h n und W e y g a n d gegebene Schema erklären. Eine ähnlich zwanglose Deutung mittels eines anionotropen Reaktionsverlaufes ist dagegen nicht möglich.

III. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse

1) Diskussion

Nachdem die durchgeführten Untersuchungen beschrieben worden sind, soll nun eine zusammenfassende Diskussion durchgeführt werden. Eine solche gemeinsame Betrachtungsweise erscheint um so angebrachter, als offensichtlich allen vier Umlagerungsreaktionen ein prototroper Mechanismus zugrunde liegt; denn die Umsetzung in Deuteromethanol lieferte jeweils Endprodukte, die kohlenstoffständiges Deuterium enthalten. Am übersichtlichsten gestalteten sich die Verhältnisse bei der Umsetzung des Benzoins mit p-Toluidin. Hierbei entsteht ein Endprodukt mit einem Deuteriumgehalt von 1,06 g-atom pro Mol. Die Abweichung vom theoretischen Wert 1 liegt innerhalb der Meßunsicherheit. Es konnte bewiesen werden, daß unter den Reaktionsbedingungen weder das Benzoin noch das Endprodukt Desoxy-p-toluidino-benzoin Isomerisierungen erleidet oder Deuterium aufnimmt. Deshalb bestehen keine Bedenken, den auf Seite 28 und 29 angegebenen, prototropen Mechanismus als gültig zu betrachten.

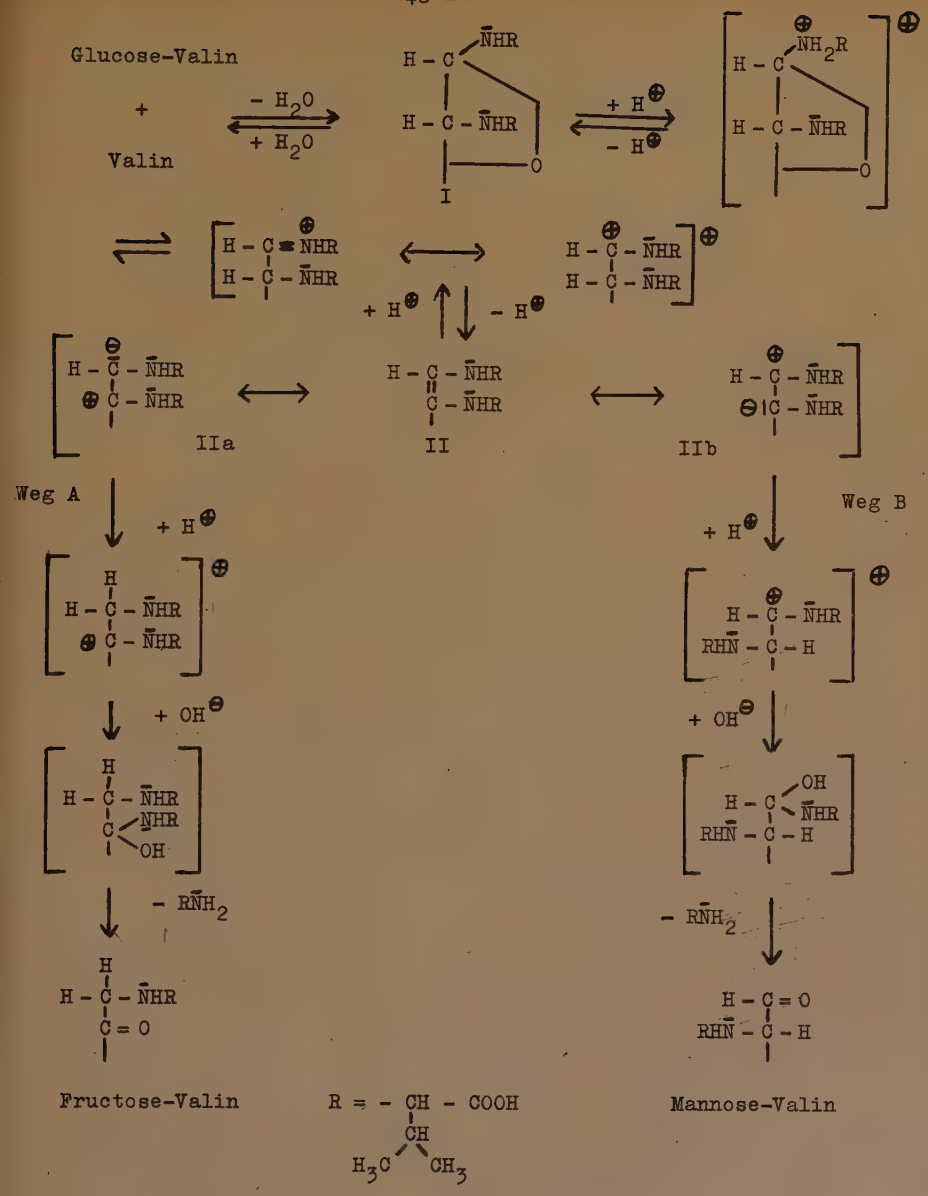
Analoge Rückschlüsse im Hinblick auf die Bildung des Glucose-Valins sind bei der Heyns-Umlagerung zulässig. Das bei der Umsetzung in Deuteromethanol erhaltene Endprodukt wies einen Gehalt von 1,02 g-atom Deuterium pro Mol auf. Durch Oxydation des deuterierten Endproduktes zu Gluconsäure-Valin wurde bewiesen, daß die C-D-Bindung nicht am C-Atom 1 vorliegt. In Übereinstimmung mit den herrschenden Vorstellungen wird darum angenommen, daß das Deuterium am C-Atom 2 haftet. Untersuchungen über das Verhalten des Glucose-Valins führten zu interessanten Resultaten. Im Gegensatz zu der Modellsubstanz Desoxy-p-toluidino-benzoin, die sehr beständig ist und bei der unter den Reaktionsbedingungen keine Deuteriumaufnahme im Austauschversuch festzustellen ist, und auch im Gegensatz zum Amadoriprodukt, das zwar Deuterium aufnimmt, jedoch ebenfalls keine Zersetzung erleidet, ist die relativ geringe Stabilität des Glucose-Valins bemerkenswert. Durch Erhitzen in methanolischer Lösung mit einem Überschuß von Valin nimmt die Konzentration an Glucose-Valin ab unter Bildung von Fructose-Valin; daneben

bilden sich sehr wahrscheinlich geringe Mengen Mannose-Valin, während keine freien Zucker nachzuweisen sind. Im Zusammenhang mit dem negativ verlaufenen Versuch, D-Fructose mit einem Überschuß von L-Valin quantitativ umzusetzen, macht dieser Befund sehr wahrscheinlich, daß die bisherigen Annahmen über die Bildung des bei jeder Heyns-Umlagerung in wechselnden Mengen auftretenden Amadoriproduktes nicht zutreffen (vergl. S. 42 ff). Es ist zu vermuten, daß die überschüssige Aminosäure mit dem Glucose-Valin unter Ausbildung einer N-glycosidischen Bindung und nachfolgender amadorianaloger Umlagerung reagiert. Auf Grund der erhaltenen Ergebnisse wurden einige Versuche durchgeführt, die eine solche Auffassung zu stützen scheinen und weiterhin die verhältnismäßig geringe Beständigkeit des Heynsproduktes beweisen (46). So liefert die Umsetzung von Glucose-Phenylalanin mit L-Valin in Methanol fast ausschließlich Fructose-Valin und auch die Reaktion zwischen Glucose-Valin und Glycin führt zu Fructose-Glycin als Hauptprodukt, während sich daneben Fructose-Valin und nur noch in Spuren Glucose-Valin papierchromatographisch nachweisen läßt. Es zeigte sich, daß die Beständigkeit der Aldose-Aminosäuren von Fall zu Fall verschieden ist; beispielsweise ist bei der Umsetzung des Glucose-Prolins mit Valin nur die Entstehung geringer Mengen Fructose-Valin festzustellen, der größte Teil an Glucose-Prolin bleibt unverändert.

Bei der Formulierung der Zwischenstufen eines prototropen Mechanismus fällt augenscheinlich einer Struktur, die zwischen dem C-Atom 1 und 2 eine Doppelbindung besitzt, eine besondere Rolle zu. Im Falle der Heyns-Umlagerung handelt es sich dabei um ein Enaminol, im Falle der amadorianalogen Umlagerung des Glucose-Valins zum Amadoriprodukt sollte ein Endiamin auftreten, das auch die Bildung des Mannose-Valins aus Glucose-Valin erklären könnte. Zwar konnten diese postulierten Zwischenprodukte bisher in keinem Falle isoliert werden, doch hat ihre Existenz an Wahrscheinlichkeit gewonnen, seit Verbindungen von vergleichbarer Struktur in kristalliner Form erhalten wurden (11,47). Im Zusammenhang mit diesen Angaben sei erwähnt,

daß R i c h a r d s bei der Umsetzung von D-Glucose mit Glycin "in dry state" eine papierchromatografisch reine Substanz als Sirup erhalten hat, der er ebenfalls die Struktur einer En-oxy-amin-Verbindung zuschreibt (48). Die Annahme einer solchen Struktur basiert hauptsächlich auf dem Befund, daß von dieser Substanz keine Ketosereaktion erhalten werden konnte. Dieser indirekte Beweis wirkte jedoch sehr wenig überzeugend, und die Arbeit wurde deshalb im Rahmen der eigenen Untersuchungen überprüft. Die fragliche Verbindung erwies sich dabei als papierchromatografisch identisch mit Fructose-Glycin, ein Ergebnis, welches übereinstimmt mit einer Arbeit von A n e t (49), dem es gelang, aus einem unter sehr ähnlichen Bedingungen durchgeführten Reaktionsansatz Fructose-Glycin kristallin zu erhalten. Übrigens erscheint es nicht abwegig, ein Endiamin für das sehr wahrscheinliche Auftreten des Mannose-Valins in dem Austauschversuch verantwortlich zu machen, da auch das von K u h n und Mitarb. als ein Zwischenprodukt bei der Umwandlung der N-Phenyl-D-hexosaminsäurenitrile isolierte Endiamin zwei epimere Zuckerderivate als Endprodukte liefert.

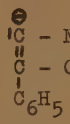
Zusammenfassend kann zur Heyns-Umlagerung gesagt werden, daß die erhaltenen Ergebnisse in Einklang stehen mit dem auf Seite 13 angegebenen, prototropen Mechanismus, während keine Übereinstimmung zu erzielen ist, wenn ein anionotroper Reaktionsverlauf angenommen wird. Ob die Anlagerung eines Protons an den Stickstoff oder den Ringsauerstoff des Glycosylamins erfolgt, d.h. ob die Anschauung von K u h n und W e y g a n d oder die von G o t t s c h a l k richtig ist, läßt sich nicht entscheiden; erstere dürfte wegen der größeren Basizität des Stickstoffs wahrscheinlicher sein. Über die amadorianaloge Umlagerung des Heynsproduktes zur N-substituierten Amino-ketose liegt noch zu wenig Material vor, um eine allgemeine Formulierung möglich zu machen. Da bei allen hier betrachteten Reaktionen ein prototroper Mechanismus anzunehmen ist und dem Auftreten einer Endiamin-Struktur in Analogie zur Enaminol-Struktur eine erhebliche Wahrscheinlichkeit zukommt, soll für diese Umlagerungsreaktion folgender Mechanismus zur Diskussion gestellt werden:


Glucose-Valin
+
Valin
- H2O
+ H2O
I
+ H⊕
- H⊕
IIa
II
IIb
Weg A
Weg B
+ OH⊖
- RNH2
Fructose-Valin
Mannose-Valin
R = - CH - COOH
CH
H3C
CH3

Die Reaktion des aus Glucose-Valin und Valin gebildeten N-Glycosids (I) kann bis zu der Stufe des Endiamins (II) in analoger Weise formuliert werden wie die Reaktion einer Aldose mit einer Aminkomponente; die Reaktionsfolge dürfte in allen angegebenen Schritten reversibel sein. Das Endiamin kann unter Anlagerung eines Protons über verschiedene Zwischenstufen schließlich zum Fructose-Valin reagieren (Weg A). Um diese Umsetzung deutlich zu machen, wurde die polare Grenzstruktur (IIa) des Endiamins formuliert. Eine zweite polare Grenzstruktur (IIb) des Endiamins könnte entsprechend zum Mannose-Valin führen (Weg B). Die Endprodukte werden selbstverständlich überwiegend in der Halbacetalform vorliegen. Alle drei Reaktionen des Endiamins (Weg A, Weg B und die Rückreaktion zum Glucose-Valin) sollen also völlig gleichartig verlaufen, formal gesehen jeweils unter Aufnahme eines Moleküls Wasser und Abspaltung von L-Valin. Es sei hier nochmals erwähnt, daß die Behauptung, Mannose-Valin bilde sich unmittelbar aus Glucose-Valin, nicht mit letzter Sicherheit bewiesen ist, sondern auf Grund eines papierchromatografischen Befundes aufgestellt wurde.

Auf Grund der bei der Benzoinumsetzung erhaltenen Ergebnisse, die zweifelsfrei einen prototropen Mechanismus beweisen, wurde bei der Reaktion zwischen ω-Hydroxy-acetophenon und p-Toluidin ein Reaktionsprodukt erwartet, das ebenfalls 1 g-atom D pro Mol enthält. Eine Konzentrationsbestimmung ergab jedoch einen Gehalt von 1,82 g-atom D pro Mol. Es steht außer Frage, daß sich das gesamte Deuterium an dem endständigen C-Atom befindet. Die Vermutung lag nahe, daß der Bildung des ω-p-Toluidino-acetophenons ein prototroper Mechanismus zugrunde liegt, wobei das Endprodukt 1 g-atom Deuterium aufnehmen müßte, daß aber weiterhin die Anlagerung eines Deuterons im letzten Schritt des Reaktionsschemas (s. Seite 19) reversibel verläuft. Dann sollte nämlich, verursacht durch Isotopieeffekte, vom Endprodukt bevorzugt ein Proton abgespalten und schließlich wieder durch ein Deuteron ersetzt werden. Tatsächlich ist eine solche Reversibilität anzunehmen, denn es konnte gezeigt werden, daß das Reaktionsprodukt unter den Darstellungsbedingungen Deuterium aufnimmt; jedoch ist die Aufnahme so gering (0,11 g-atom

pro Mol bei verdoppelter Reaktionszeit), daß sie den hohen Wert von 1,82 nicht zu erklären vermag. Infolge der vorgelagerten, tautomeren Umlagerung des ω-Hydroxy-acetophenons zum Mandelaldehyd, der dann mit dem p-Toluidin zum ω-p-Toluidino-acetophenon reagiert, bestand weiterhin die Möglichkeit, daß bereits der Aldehyd als Ausgangsprodukt Deuterium enthält. Durch eine Umsetzung von p-Toluidin mit einem Überschuß von ω-Hydroxy-acetophenon in Deuteromethanol wurde nachgewiesen, daß auch diese Überlegung grundsätzlich richtig ist, das wiederisolierte, überschüssige ω-Hydroxy-acetophenon enthielt 0,2 g-atom, nach dreifacher Reaktionszeit sogar 0,34 g-atom Deuterium pro Mol. Aber auch dieser Wert kann - selbst im Verein mit der Deuteriumaufnahme des Endproduktes im Austauschversuch - nicht den hohen Deuteriumgehalt des Endproduktes im Hauptversuch erklären. Die Umsetzung mit überschüssigem ω-Hydroxy-acetophenon läßt lediglich den Schluß zu, daß die tautomere Umlagerung in den Mandelaldehyd prototrop verlaufen dürfte, wobei aber die Umlagerungstendenz unter den Reaktionsbedingungen gering ist und nur dann in starkem Maße erfolgt, wenn der Aldehyd mit dem Amin reagiert und so aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Es bleibt deshalb nur die Annahme übrig, daß das im Verlaufe eines prototropen Mechanismus auftretende Enaminol einen H/D-Austausch erleidet. Dabei sollte intermediär ein entsprechend substituiertes Vinylcarbanion



gebildet werden; ein solches Anion wird beispielsweise postuliert, um den basenkatalysierten H/D-Austausch von halogensubstituierten Äthylenverbindungen zu erklären (50). Bei den Halogenen handelt es sich allerdings um Substituenten mit einem recht starken -I- Effekt; andere ungesättigte Verbindungen wie Maleinsäureanhydrid oder phenylsubstituierte Äthylene zeigen keine Deuteriumaufnahme. Im Augenblick muß deshalb noch dahingestellt bleiben, wie weit hier vergleichende Betrachtungen möglich sind. Jedenfalls sind die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen nicht in Einklang zu bringen mit einem Hydridverschiebungsmechanismus, gegen den die offensichtliche Labilität der C-H-Bindungen des endständigen C-Atoms spricht.

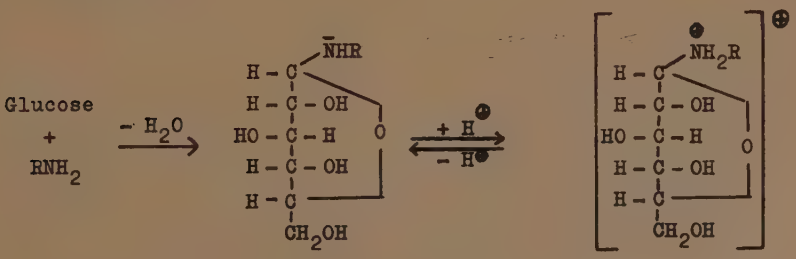
Die Umsetzung von D-Glucose mit L-Valin zu Fructose-Valin in Deuteromethanol lieferte ein Endprodukt mit einem Gehalt von 1,88 g-atom D pro Mol, wobei sichergestellt werden konnte, daß sich das gesamte Deuterium am C-1 des Aminozuckers befand. Wegen der Identität dieses Wertes mit dem Deuteriumgehalt des ω-p-Toluidino-acetophenons liegt es nahe, die soeben für die Modellreaktion entwickelten Ansichten auf die Amadori-Umlagerung zu übertragen und ein intermediär auftretendes Vinylcarbanion für die hohe Deuteriumaufnahme verantwortlich zu machen. Die Postulierung einer solchen anionischen Struktur ist jedoch in diesem Falle nicht einmal erforderlich. Denn der Austauschversuch hat ergeben, daß das Fructose-Valin unter den Reaktionsbedingungen etwa 1 g-atom D pro Mol aufnimmt. Dieser Befund kann insofern als Bestätigung des von K u h n und W e y g a n d formulierten Reaktionsschemas gelten, als die Bildung des Aminozuckers aus dem Enaminol reversibel verlaufen soll. Eben durch diese Reversibilität der Protonenaddition an das C-Atom 1 läßt sich zusammen mit dem Ergebnis des Austauschversuches der hohe Deuteriumgehalt von nahezu 2 g-atom pro Mol zwanglos erklären (vergl. Seite 39).

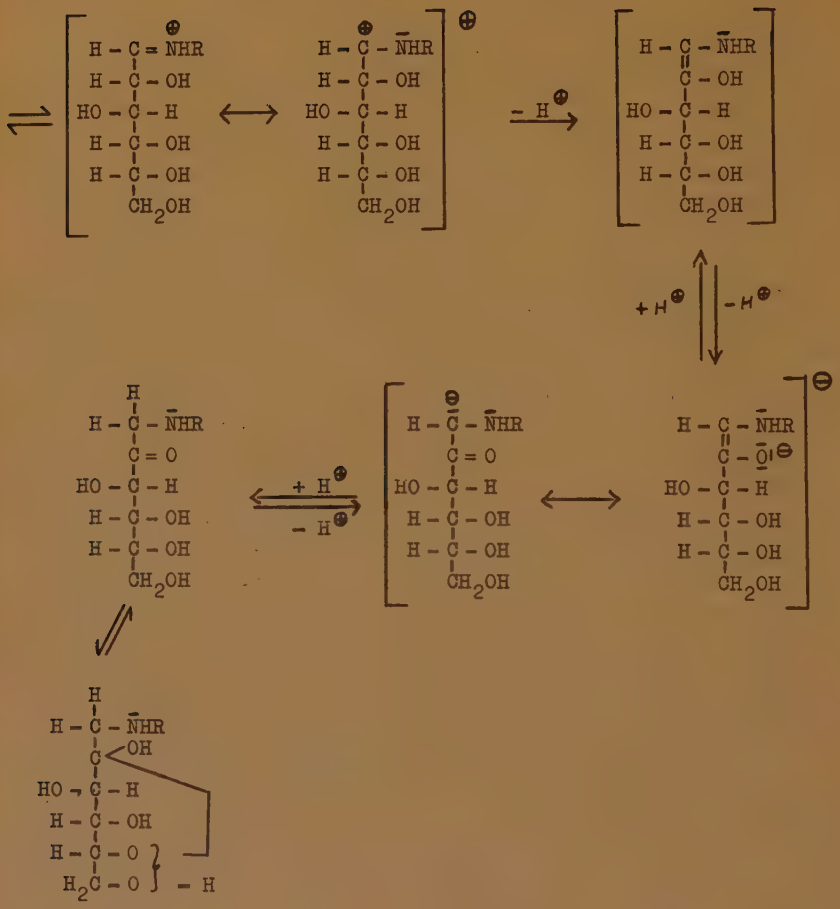
Wenn auch das Resultat des Austauschversuches dazu dienen kann, im Falle der Amadori-Umlagerung den hohen Deuteriumgehalt des Reaktionsproduktes zu begründen, so ist es im Rahmen dieser Arbeit doch noch nicht möglich, einwandfrei anzugeben, warum unter den Bedingungen des Austauschversuches ziemlich genau 1 g-atom Deuterium pro Mol Fructose-Valin aufgenommen wird. Gerade wegen der Tatsache, daß die Deuteriumaufnahme einem ganzzahligen Wert so nahekommt, bestehen gewisse Bedenken, zur Erklärung einen kinetischen Effekt heranzuziehen, obgleich einer solchen Auffassung die weitaus größte Wahrscheinlichkeit zugebilligt werden muß. Bereits der Austauschversuch des ω-p-Toluidino-acetophenons zeigte die Fähigkeit dieser Modellverbindung, geringe Mengen Deuterium aufzunehmen. Zu berücksichtigen ist die erheblich längere Zeit, in der das Fructose-Valin den Bildungsbedingungen ausgesetzt war (18 Stunden im Vergleich zu einer Stunde bei der Modellsubstanz). Man kann folgern, daß eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit des Austauschversuches eine Erhöhung des Deuteriumgehaltes zur Folge haben müßte.

Wie dargelegt wurde, stimmt diese Vorstellung überein mit dem von K u h n und W e y g a n d angegebenen Mechanismus, in dem die Bildung des Aminozuckers aus dem Enaminol durch Anlagerung eines Protons ebenfalls reversibel verlaufen soll.

Nimmt man dagegen an, bei der Aufnahme von (fast) 1 g-atom Deuterium während des Austauschversuches handele es sich tatsächlich um einen Grenzwert, der auch bei Verlängerung der Reaktionszeit nicht überschritten werden kann, so bliebe als Konsequenz nur die Behauptung übrig, daß die beiden Wasserstoffatome an dem C-1 in verschiedenartigen Bindungen vorliegen. Es existieren Befunde, die diese Anschauung scheinbar stützen (51), aber sie beziehen sich auf enzymatisch gesteuerte Umlagerungen, bei denen auf Grund des Matrizenprinzips stereospezifische Reaktionen zu erwarten sind. Es sei hier ausdrücklich betont, daß diese zweite Möglichkeit, die nahe bei 1 g-atom liegende Deuteriumaufnahme des Fructose-Valins in dem Austauschversuch zu deuten, rein spekulativen Charakter trägt; sie ist hier nur der Vollständigkeit wegen angeführt worden. Bevor in diesem Punkte irgendwelche weitergehenden Aussagen gemacht werden, ist es unumgänglich notwendig, kinetische Untersuchungen durchzuführen, die höchst wahrscheinlich die Abhängigkeit der Deuteriumaufnahme von der Reaktionszeit beweisen werden.

Basierend auf den soeben entwickelten Anschauungen ist der Reaktionsmechanismus der Amadori-Umlagerung deshalb wie folgt zu formulieren:





Die Abspaltung eines Protons von dem als Zwischenstufe postulierten Kation führt zu dem Enaminol und dürfte der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Reaktionsfolge sein. Die Bildung des Endproduktes, das aus einem Anion durch Anlagerung eines Protons entsteht, soll in diesem letzten Schritt reversibel verlaufen, wodurch sich der hohe Deuteriumgehalt des Amadoriproduktes erklärt.

Im Zusammenhang mit den bei der Untersuchung der Amadori-Umlagerung erhaltenen Ergebnissen soll auf eine Arbeit von W e y g a n d und Mitarb. (52) hingewiesen werden, in der u.a. D-Glucose mit p-Toluidin in tritiumhaltigem Deuteriumoxid zur 1-Desoxy-1-p-toluidino-D-fructose umgesetzt wurde. Die molare Radioaktivität des Endproduktes betrug 81,3 % von der des Reaktionswassers, bezogen auf 1 Wasserstoffatom des Wassermoleküls. Die Höhe dieses Wertes wird erhellt, wenn man zum Vergleich heranzieht die unter gleichen Bedingungen durchgeführte Umsetzung von D-Glucose mit Phenylhydrazin zum Osazon. Diese Verbindung besitzt ja wie das Amadoriprodukt an dem C-Atom 2 keinen Wasserstoff, an dem C-1 hingegen nur 1 Wasserstoffatom. Entsprechend betrug der Tritiumgehalt des Osazons auch nur 48,7 % der Radioaktivität des Wassers, bezogen auf 1 Wasserstoffatom des Wassermoleküls. Es ist nicht notwendig, auf die mathematischen Grundlagen der zitierten Arbeit einzugehen, die zu den obigen Tritiumkonzentrationsangaben führen. - Die Berechnung ist deshalb nicht einfach, da verschiedene Isotopieeffekte berücksichtigt werden müssen. - Vielmehr sollte hier nur gezeigt werden, daß das Amadoriprodukt, bei dem zwei Wasserstoffatome für einen Austausch zur Verfügung stehen, wesentlich mehr Tritium enthält als das Osazon, in dem nur ein Wasserstoff durch Tritium ersetzt werden kann. Demnach besteht zumindest in der Größenordnung Übereinstimmung zwischen dem Befund von W e y g a n d und Mitarb. und dem in der hier vorliegenden Arbeit erhaltenen Wert von 1,88 g-atom D pro Mol Fructose-Valin.

Eine Diskussion der hier behandelten Umlagerungsreaktionen soll nicht beendet werden, ohne die in einigen Punkten offensichtliche, formale Analogie zur Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Umlagerung zu erwähnen. Über den Deuterium- bzw. Tritiumaustausch während dieser Umlagerung, die bereits seit etwa 60 Jahren bekannt ist, liegen Untersuchungen vor, von denen die Arbeiten von T o p p e r und S t e t t e n (53) sowie von S o w d e n und S c h a f f e r (54) besonders bemerkenswert sind. Die Umlagerung von D-Glucose in Deuteriumoxid, gesättigt mit $Ca(OD)_2$, lieferte neben D-Mannose und Zersetzungsprodukten D-Fructose, die in verschiedenen

Versuchen zwischen 1,55 und 1,74 Atome Deuterium pro Molekül enthielt. S o w d e n und S c h a f f e r blieb es vorbehalten zu zeigen, daß sich praktisch das gesamte Deuterium an dem C-1 der Fructose befindet, während vorher angenommen wurde, daß auch ein Austausch an dem C-Atom 3 einträte. Da experimentell bewiesen ist, daß diese Umlagerungsreaktion reversibel verläuft, bestehen hier, verglichen vor allem mit der Reaktion des ω-Hydroxy-acetophenons zum ω-p-Toluidino-acetophenon, keine Schwierigkeiten, die hohe Deuteriumaufnahme zu erklären. Die bei der Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Umlagerung vorliegenden Verhältnisse erlauben die gleichen Schlüsse, die bei der Amadori-Umlagerung zulässig zu sein scheinen, nämlich die Postulierung eines 1,2-Endiols in Analogie zu dem Enaminol, bei denen in beiden Fällen die Protonenaddition einen reversiblen Schritt darstellt. Leider fehlen bisher Untersuchungen über die Umlagerung von D-Fructose in die epimeren Aldosen unter Verwendung von markierten Lösungsmitteln, so daß keine Vergleiche mit der Heyns-Umlagerung gezogen werden können. Gewisse Hinweise, denen zufolge auch hier eine Analogie wahrscheinlich ist, liefert der Befund (54), daß die aus D-Glucose in D_2O + $Ca(OD)_2$ erhaltene D-Mannose 1,39 Deuteriumatome pro Molekül enthält. Dieser hohe Wert zeigt, daß auch an dem C-2 eine Deuteriumaufnahme erfolgt sein muß. Weitere Aussagen sind allerdings nicht statthaft, da augenblicklich noch unklar ist, in welchem Umfange die D-Mannose direkt aus der D-Glucose gebildet wird und inwieweit die Bildung über D-Fructose verläuft.

Abschließend sei erlaubt, unmittelbar aus der vorliegenden Arbeit heraus folgende Empfehlungen zu geben, um tiefere Einblicke in den Ablauf der hier behandelten Umlagerungsreaktionen gewinnen zu können:

1.) Um die Behauptung zu beweisen, daß beide Umlagerungsreaktionen in der Zuckerreihe unter den hier eingehaltenen Bedingungen nicht in allen Stufen reversibel verlaufen und daß die bei der Heyns-Umlagerung als Nebenprodukt auftretende Amadoriverbindung direkt aus der Glucose-Aminosäure gebildet wird, wäre umfangreicheres Beobachtungsmaterial wünschenswert.

2.) Durch kinetische Untersuchungen müßte sichergestellt werden, daß die Deuteriumaufnahme des Fructose-Valins im Austauschversuch abhängig ist von der Reaktionszeit und einem Grenzwert 2 zustrebt.

3.) Im Falle der Reaktion zwischen ω-Hydroxy-acetophenon und p-Toluidin wären Untersuchungen nützlich, die darauf abzielten, die Annahme eines hypothetischen Vinylcarbanions zu stützen oder durch andere Anschauungen zu ersetzen, da eben diese Annahme im Augenblick noch wenig befriedigend erscheint.

2) Zusammenfassung

Es war das Ziel dieser Arbeit zu entscheiden, ob der Amadori- und der Heyns-Umlagerung ein prototroper Mechanismus oder ein Hydridverschiebungsmechanismus zugrunde liegt. Eine solche Entscheidung sollte möglich sein, wenn die Reaktionen in Deuteromethanol durchgeführt werden, da dann nur bei einem prototropen Mechanismus das jeweilige Endprodukt kohlenstoffständiges Deuterium enthalten kann. Um in diesen Fragenkomplex einzudringen, wurden zunächst Ketole mit p-Toluidin umgesetzt; bei diesen Reaktionen treten ähnliche Umlagerungen auf, jedoch liegen hier, verglichen mit den Umsetzungen der Hexosen, einfachere Verhältnisse vor, da diese "Modellsubstanzen" nicht zur Ringbildung befähigt sind. Für die Reaktion des Benzoins mit p-Toluidin, die als Endprodukt α-p-Toluidino-desoxybenzoin liefert, konnte bewiesen werden, daß eine prototrop verlaufende Umlagerung der primär gebildeten α-Oxyiminoverbindung stattfindet. Die gleiche Behauptung trifft zu für die Darstellung des ω-p-Toluidino-acetophenons aus p-Toluidin und ω-Hydroxy-acetophenon, das, wie bekannt war, aus der tautomeren Form des Mandelaldehyds heraus reagiert. Im Gegensatz zu dem Reaktionsprodukt der Benzoinumsetzung enthielt das ω-p-Toluidino-acetophenon jedoch nicht 1 g-atom sondern wider Erwarten nahezu 2 g-atom Deuterium pro Mol. Da festgestellt wurde, daß das Endprodukt unter den Reaktionsbedingungen keine nennenswerten Mengen Deuterium aufnimmt, die Reaktion also nicht reversibel verläuft, mußte zur Erklärung der hohen Deuteriumaufnahme als Zwischenstufe ein Vinylcarbanion postuliert werden.

Als ein Beispiel der Amadori-Umlagerung wurde die Umsetzung von D-Glucose und L-Valin zu D-Fructose-L-Valin untersucht. Auch bei dieser Reaktion ist ein prototroper Mechanismus anzunehmen. Ebenso wie das ω-p-Toluidino-acetophenon enthielt das Endprodukt fast 2 g-atom Deuterium pro Mol. Es konnte gezeigt werden, daß sich beide Deuteriumatome an dem C-Atom 1 des Zuckerrestes befinden. Die Annahme einer Vinylcarbanion-Zwischenstufe ist in diesem Falle nicht erforderlich, da nachgewiesen wurde, dass das Reaktionsprodukt unter

den Darstellungsbedingungen bereits etwa 1 g-atom Deuterium pro Mol aufnimmt; daß hierbei nicht die beiden austauschbaren Wasserstoffatome durch Deuterium ersetzt wurden, wird auf einen kinetischen Effekt zurückgeführt. Das Amadoriprodukt ist unter den Reaktionsbedingungen stabil, es liefert weder freie Zucker, noch andere Zuckeraminosäuren. Demnach ist die Bildung des D-Fructose-L-Valins nicht in allen Schritten der Reaktionsfolge reversibel.

Die Reaktion zwischen D-Fructose und L-Valin lieferte als Heynsprodukt D-Glucose-L-Valin neben D-Fructose-L-Valin und D-Mannose-L-Valin. Das Heynsprodukt enthielt recht genau 1 g-atom Deuterium pro Mol, wobei ausgeschlossen werden konnte, daß das Deuterium an dem C-Atom 1 des Zuckerrestes gebunden ist. In Übereinstimmung mit den bisherigen Anschauungen ist deshalb anzunehmen, daß sich das Deuterium an dem C-Atom 2 befindet. Die Prüfung, wie sich das Reaktionsprodukt unter den Darstellungsbedingungen verhält, ergab, daß die Bildung nicht in allen Stufen reversibel verläuft, denn es konnten keine freien Zucker in der Lösung nachgewiesen werden. Diese Untersuchung führte noch zu einem weiteren überraschenden Ergebnis, es bildete sich nämlich aus dem Heynsprodukt unmittelbar D-Fructose-L-Valin und sehr wahrscheinlich auch D-Mannose-L-Valin. Damit ist eine Erklärung gefunden worden für die Bildung des bei der Heyns-Umlagerung stets in wechselnden Mengen auftretenden Amadoriproduktes. Ein Reaktionsmechanismus für diese amadorianaloge Umsetzung wurde formuliert.

Bei allen vier untersuchten Umlagerungsreaktionen enthielten die Endprodukte Deuterium; diese Befunde sind in keinem der Fälle mit einem Hydridverschiebungsmechanismus in Einklang zu bringen.

IV. Beschreibung der Versuche

Die quantitative Bestimmung des Deuteriums

Jeweils etwa 90 mg Substanz wurden in dem Platinschiffchen einer H e r a e u s - Verbrennungsapparatur im Sauerstoffstrom verbrannt und das Verbrennungswasser in einer Quarzkühlfalle durch eine Petroläther/Trockeneis-Mischung ausgefroren. Die Umsetzung des Wassers zu Äthan mit Äthylmagnesiumjodid in Di-n-butyläther erfolgte in einem Quarzreaktionsgefäß an einer Hochvakuumpumpe bei einem Druck von 10^{-3} bis 10^{-4} Torr. Das entstandene Äthan wurde in einem mit Vakuumhahn versehenen Kolben mittels flüssiger Luft ausgefroren. Als Deuteriumquelle (sowohl für die Darstellung des Deuteromethanols als auch für die Bereitung der Eichmischungen) stand Deuteriumoxid der Firma Carl Roth zur Verfügung. Der angegebene Reinheitsgrad von 99,9 % D_2O konnte durch Dichtebestimmungen bestätigt werden. Zur massenspektrometrischen Deuteriumbestimmung, die mit einem A t l a s-Massenspektrometer Typ CH_4 durchgeführt wurde, reicht es aus, die Intensitäten der Massen 30 und 31 zu messen. Das Verhältnis dieser Intensitäten steht in direkter Beziehung zum Deuteriumgehalt der Wassermischungen und damit auch zum Deuteriumgehalt der verbrannten organischen Verbindungen. Der D_2O-Gehalt des Deuteriumoxids der Firma Carl Roth wurde gleich 100 gesetzt, eine Näherung, die für alle Bestimmungen zulässig zu sein schien. Ebenso wurde der natürliche Gehalt wasserstoffhaltiger Verbindungen an Deuterium vernachlässigt wegen der sehr geringen Häufigkeit dieses Isotops (0,015 %). Die gesamte Methodik der Deuteriumbestimmung in organischen Verbindungen wurde in Anlehnung an die Literatur während der Diplomarbeit entwikkelt und ist dort ausführlich beschrieben (36).

Daneben wurden zeitraubende Versuche unternommen, den Deuteriumgehalt des Verbrennungswassers bzw. der bereiteten Eichmischungen unter Umgehung der Grignard-Reaktion zu bestimmen. Die direkte Messung der Spektren der einzelnen H_2O/D_2O-Mischungen - es reicht aus, die Intensitäten der Massen 18 und 19 aufzunehmen - erschien von Wert, weil dadurch ein Arbeitsgang eingespart und außerdem die Anzahl der Fehlerquellen verringert werden könnte(56,57). Diesen Vorteilen stand die bekannte Tatsache entgegen, daß das Wasser einen außergewöhnlich hohen "memory effect" aufweist, der, wie sich zeigte, keine Zeitersparnis zuließ. Weiterhin ergab sich, daß der "Instrumentenfaktor"

bedeutend größer war als bei Äthanmessungen (36), wodurch die Reproduzierbarkeit einzelner, an verschiedenen Tagen ausgeführter Messungen erheblich geringer wurde. Verglichen mit den Aufnahmen der Äthanspektren wurde auch die Messunsicherheit größer. Schließlich muß erwähnt werden, daß durch die Wassermessungen die Lebensdauer des Wolfram-Heizfadens herabgesetzt wurde, außerdem war ein häufigeres "Formieren" erforderlich. Aus diesen beiden letzten Gründen wurden auch Messungen mit Rhenium-Heizfäden durchgeführt. Hierüber kann jedoch kein endgültiges Urteil abgegeben werden, da die gelieferten Rhenium-Fäden offenbar überdimensioniert waren; der Heizstrom betrug 6,0 A, während erwartet wurde, daß er noch unter dem des Wolfram-Fadens (4,0 - 4,2 A) läge. Die Elektronenspannung (70 V) wurde weder bei den Wasser- noch bei den Äthanmessungen verändert, da das Gerät auch für andere Messungen zur Verfügung stehen mußte. Auf Grund dieser Untersuchungen sind einige Deuteriumbestimmungen durch unmittelbare Messungen des Verbrennungswassers ausgeführt worden (Kurve I,12), jedoch empfiehlt es sich, die Methode der Äthanmessung beizubehalten.

Die Darstellung des Deuteromethanols

Die Darstellung des Deuteromethanols erfolgte in Analogie zu dem von B o n n e r (55) angegebenen Verfahren durch Umsetzung von Natriummethylat (aus 155 g Natriumstaub und 215 g absol. Methanol) mit der berechneten Menge Deuteriumoxid in einem Pyrex-Glaskolben. Als Lösungsmittel diente absol. Di-äthyläther. Das gebildete Deuteromethanol wurde nach Entfernung des Äthers zwischen 140 und 220° C bei einem Druck von 0,6 Torr abdestilliert und im Anschluß daran nochmals einer Feinfraktionierung unterworfen (N o r m a g - Kolonne Nr. 8006, Füllkörper: Braunschweiger Wendeln 3x3 mm; Rücklaufverhältnis 1:60). K_p: 65,4° C. Der Vorlauf (etwa 15 ml) und der Nachlauf (5 ml) wurden verworfen. Die Ausbeute betrug 156,3 g = 193 ml CH_3OD, das entspricht 70,4 % d.Th., bezogen auf das eingesetzte D_2O. Eine massenspektrometrische Konzentrationsbestimmung ergab einen Gehalt von 27,0 Gew.% D (Kurve I), das bedeutet 1,00 Atom D pro Molekül Alkohol.

Nach jeder Verwendung wurde das Deuteromethanol durch Vakuumdestillation wiedergewonnen. Sowohl nach der Heyns-Umlagerung als auch nach der Amadori-Umlagerung war eine Erhöhung des Deuteriumgehaltes in dem Alkohol festzustellen (27,5 bzw. 27,85 Gew.%; Kurve I). Die Ursache für die Zunahme des D_2O-Gehaltes des Verbrennungswassers von dem Deu-

teromethanol nach jeder Reaktion wird darin gesehen, daß die als Ausgangsprodukte verwendeten, deuterierten Hexosen nicht völlig frei von Deuteriumoxid waren. Dadurch wurde das Deuteromethanol während der Reaktionen durch geringe Mengen D_2O verunreinigt. Die Analysen zeigen, daß das verwendete Deuteromethanol praktisch keinen aktiven Wasserstoff enthielt.

Die Darstellung einiger Ausgangsprodukte

Im Folgenden sollen in stichwortartiger Form Angaben gemacht werden über die Darstellung derjenigen Verbindungen, die nicht im Handel erhältlich waren; im Rahmen der vorliegenden Arbeit dienten sie lediglich als Ausgangs- oder Vergleichssubstanzen.

ω-Hydroxy-acetophenon

Aus Acetophenon wurde das ω-Brom-acetophenon hergestellt (58), das durch Hydrolyse in das ω-Hydroxy-acetophenon überführt wurde (59). F_p: 85°C.

4-Methoxy-benzoin

Mandelsäureamid, dargestellt aus Mandelsäure (60), wurde mit einer aus p-Bromanisol bereiteten Grignardlösung (61) zu 4-Methoxy-benzoin umgesetzt (62). F_p: 106 - 107°C.

4'-Methoxy-benzoin

Ausgehend von Anisaldehyd, der in p-Methoxy-mandelsäurenitril überführt wurde (63), erhielt man durch Grignardumsetzung mit Phenylmagnesiumbromid 4'-Methoxy-benzoin (64). F_p: 89°C. Diese Darstellung ist mehrmals wiederholt worden; es wurde stets die Bildung großer Mengen Biphenyl beobachtet, während die Ausbeute an 4'-Methoxy-benzoin sehr gering war. Sie überstieg in keinem Falle 7 % d.Th.

Die Darstellung von 4-Methoxy- α-p-toluidino-desoxybenzoin aus 4-Methoxy- α-bromo-desoxybenzoin

Um die beiden α-p-Toluidino-desoxybenzoine, die durch Umsetzung der entsprechenden Ketole erhalten wurden, eindeutig charakterisieren zu können, wurde zu ihrer Darstellung noch ein zweiter Weg eingeschlagen.

Phenylacetylchlorid (65) wurde in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit Anisol zum 4-Methoxy-desoxybenzoin umgesetzt (66). Diese Verbindung wurde überführt in 4-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin (32), eine kristalline, weiße Substanz mit dem F_p: 68°C, die mit dem anschließend beschriebenen 4'-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin einen Mischschmelzpunkt von 61°C lieferte. Die Umsetzung dieses α-Bromo-ketons mit p-Toluidin führte zum 4-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin (weiße Nadeln, F_p: 141 - 142°C).

Die Darstellung von 4'-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin aus 4'-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin

Die Darstellung dieser Verbindung schloß ebenfalls eine Friedel-Crafts-Reaktion ein, nämlich die Umsetzung von Anisol mit Benzoylchlorid zu 4-Methoxy-benzophenon (67,68). Hieraus wurde mit Methylmagnesiumjodid α-Phenyl-α-(4-methoxy-phenyl)-äthylen erhalten, das durch Semipinakolin-Umlagerung in 4'-Methoxy-desoxybenzoin überführt wurde (69). Die Bromierung dieser Substanz lieferte 4'-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin (schwach gelbliche Kristalle, F_p: 94,5°C), welches mit p-Toluidin schließlich zu 4'-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin umgesetzt wurde. Gelbe Kristalle, F_p: 118 - 119°C. Der Mischschmelzpunkt der beiden isomeren Aminoketone zeigte eine deutliche Depression (105 - 107°C).

Die Prüfung auf Reinheit der beiden isomeren Methoxy-benzoine

Für die Umsetzungen der beiden Methoxy-benzoine mit p-Toluidin war es entscheidend, isomerenfreie Ausgangssubstanzen einzusetzen, damit nicht schon durch unreine Ausgangsprodukte eine Isomerisierung der Aminoketone vorgetäuscht wird. Es ist bekannt, daß Ketole Umlagerungen erleiden können (70,71,72). Sogar bei der Darstellung von α-Arylbenzoinen erfolgt leicht eine alkalisch katalysierte Isomerisierung (73). Diese Gefahr besteht offenbar auch bei den Methoxy-benzoinen, denn McKenzie und Mitarb. (74) geben für das 4'-Methoxy-benzoin einen F_p. von 100 - 101°C an. Julian und Passler (31), denen eine quantitative Umlagerung des 4'-Methoxy-benzoins in 4-Methoxy-benzoin gelang, finden in Übereinstimmung mit Asahina und Terasaka einen F_p. von 89°C und vermuten, daß bei McKenzie und Mitarb. ein Isomerengemisch vorgelegen hat. Die von Julian und Passler bezüglich der Schmelzpunkte

gemachten Angaben konnten in dieser Arbeit bestätigt werden. Der Mischschmelzpunkt zeigt eine deutliche Depression (74°C). Die IR-Spektren beider Verbindungen sind nicht identisch (S. 76, I und II).

Die Umsetzung von 4-Methoxy-benzoin mit p-Toluidin

1,28 g 4-Methoxy-benzoin und 0,59 g p-Toluidin wurden in 11,25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 2 Tropfen konz. Salzsäure eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und von den ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert. Die gelben Kristalle, die zweimal aus Athanol umkristallisiert wurden, waren in allen Eigenschaften identisch mit denen des 4'-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoins, welches aus 4'-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin dargestellt wurde (vergl. S. 76, III und IV). Die weitere Behandlung der Mutterlauge, die mit dem zur Umkristallisation verwendeten Lösungsmittel vereinigt wurde, wird später beschrieben.

Die Umsetzung von 4'-Methoxy-benzoin mit p-Toluidin

0,256 g 4'-Methoxy-benzoin und 0,117 g p-Toluidin wurden unter Zugabe von einem Tropfen konz. Salzsäure in 2,25 ml Methanol gelöst und eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft, die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Die weißen Kristalle waren in allen Eigenschaften identisch mit denen des aus 4-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin hergestellten 4-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoins (vergl. S. 77, V und VI). Die weitere Behandlung der Mutterlauge, die ebenfalls mit dem zur Umkristallisation verwendeten Äthanol vereinigt wurde, wird im folgenden Absatz beschrieben werden.

Trennung und Nachweis von kleinsten Mengen der isomeren α-Aminoketone

Bei der Umsetzung der isomeren Methoxy-benzoine mit p-Toluidin wurde stets nur jeweils ein Reaktionsprodukt isoliert. Da es aber im Hinblick auf die Reaktion des Benzoins in Deuteromethanol wünschenswert war, auch eine möglicherweise nur in geringem Umfange stattfindende Isomerisierung unter den Reaktionsbedingungen mit Sicherheit verneinen zu können, wurde jede der beiden Mutterlaugen für sich auf ihren Gehalt an isomeren Aminoketon überprüft: Jede Mutterlauge wurde

im Vakuum bis fast zur Trockne eingedampft, um die Konzentration des vielleicht in äußerst geringen Mengen vorliegenden Isomeren zu erhöhen, wobei die ausgeschiedenen Kristalle mehrmals abfiltriert wurden. Vorversuche, in deren Verlaufe sehr viele Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische auf ihre Verwendbarkeit hin geprüft wurden, ergaben, daß in der Mutterlauge die Trennung und der Nachweis der isomeren Produkte erfolgen kann durch Anwendung der Papierchromatografie im Verein mit der Dünnschichtchromatografie. Diese Kombination zweier Verfahren war notwendig, da eine einwandfreie, papierchromatografische Trennung der Aminoketone von den Ausgangs- und Nebenprodukten nicht gelang, zum anderen aber eine Auftrennung der Reaktionsprodukte mittels der Dünnschichtchromatografie nicht erfolgreich verlief. Es wurde folgende Methodik entwickelt: Auf eine mit Kieselgel G (Merck) beschickte Glasplatte (75) der Dimensionen 34x18 cm wurde jeweils eine der beiden eingeengten Mutterlaugen strichförmig aufgetragen und es wurde mit Benzol als Elutionsmittel aufsteigend chromatografiert. Diejenige Kieselgelzone, in der sich die Aminoketone anreicherten, R_F: 0,2 - 0,4, wurde von der Glasplatte abgetragen und mehrmals mit warmem Benzol extrahiert. -Für zukünftige Arbeiten dürfte sich eine Soxhlet-Extraktion als eleganter erweisen.- Die benzolischen Lösungen wurden wiederum im Vakuum bis fast zur Trockne eingedampft und der papierchromatografischen Trennung unterworfen. Hierfür geeignet war die Lösungsmittel-Kombination Oktanol/Pentanol/Wasser/Formamid im Verhältnis 6:2:1:4. Dieses Zweiphasensystem wurde im Scheidetrichter getrennt, die leichte Phase als stationäre Phase verwendet und die schwere als Elutionsmittel. Es wurde absteigend chromatografiert auf Schleicher und Schüll-Papier 2043b. Nach mehrstündigem Erhitzen der Papierstreifen auf 120°C wurde die Lage der Flecken unter UV-Licht festgestellt. Die Sichtbarkeit der Flecke kann geringfügig verbessert werden durch Entwickeln des Chromatogramms mit $SbCl_3/SbCl_5$ in Chloroform. Die Nachweisgrenze für beide Aminoketone liegt bei etwa 50 γ.

4'-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin: R_f = 0,14

4-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin : R_f = 0,00

Jede Mutterlauge enthielt nur jeweils ein Aminoketon; damit ist bewiesen, daß eine Isomerisierung der Ausgangs- und auch der Endprodukte unter den Darstellungsbedingungen der beiden Aminoketone nicht erfolgt.

Die Deuterierung einiger Ausgangsprodukte

Die bei der Umsetzung von Ketolen mit p-Toluidin in Deuteromethanol gemachten Erfahrungen (36) ergaben, daß es wegen des Auftretens von Isotopieeffekten oftmals schwierig sein kann, eindeutige Ergebnisse zu erhalten. In manchen Fällen kann die Nichtberücksichtigung der Isotopieeffekte zu völlig falschen Schlüssen führen, wie beispielsweise von W e y g a n d und Mitarb. (52) im Hinblick auf eine Arbeit von F r i e d b e r g und K a p l a n (76) gezeigt worden ist. Um Isotopieeffekte zu vermeiden, wurde bei den in Deuteromethanol durchgeführten Reaktionen angestrebt, die Konzentrationen an aktivem Wasserstoff möglichst klein zu halten. Deshalb wurden alle Ausgangsprodukte, die in Wasser löslich waren, mit Deuteriumoxid vorbehandelt, um in ihnen den aktiven Wasserstoff durch Deuterium zu ersetzen.

Konzentrierte Salzsäure

Die für die Reaktionen der Ketole benötigte Salzsäure wurde hergestellt durch Einleiten von HCl-Gas in 3 ml D_2O bis zur Sättigung bei 0°C.

L-Valin

Jeweils 3 g L-Valin wurden in 28 ml D_2O bis zur völligen Auflösung am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung der Lösung fiel ein Teil des L-Valins wieder aus, und nach Filtration wurde die Mutterlauge auf etwa die Hälfte ihres Volumens eingeengt, um eine zweite Kristallfraktion zu erhalten. Die vereinigten Fraktionen (2,5 g) wurden mit wenig Methanol und Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet. Eine massenspektrometrische Konzentrationsbestimmung zeigte, daß das L-Valin 2,86 g-atom D pro Mol enthielt (Kurve I); eine Substitution der drei aktiven Wasserstoffatome des L-Valins durch Deuterium erfolgte also nur zu 95,2 %.

Eine einmalige Behandlung mit Deuteriumoxid reicht demzufolge nicht aus, den aktiven Wasserstoff einer Verbindung quantitativ durch Deuterium zu ersetzen. Darum wurden bei den im Folgenden beschriebenen Substanzen die Umkristallisationen stets zweimal wiederholt.

ω-Hydroxy-acetophenon

4,5 g ω-Hydroxy-acetophenon wurden in 50 ml siedendem Deuteriumoxid gelöst und die Lösung in der Wärme eingeengt bis eine Kristallisation einsetzte. Nach Abkühlung auf etwa $4^{o}C$ wurde von den ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert und das Einengen der Mutterlauge wiederholt. Nach erneuter Filtration wurde die Lösung schließlich am Rotationsverdampfer bis fast zur Trockne eingedampft und der gesamte Arbeitsgang noch zweimal wiederholt. Die vereinigten Kristallfraktionen wurden mit wenig Methanol gewaschen und im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet.

p-Toluidin

Jeweils 1 g p-Toluidin wurde in 40 ml siedendem Deuteriumoxid gelöst, und in gleicher Weise zurückgewonnen, wie bei dem ω-Hydroxy-acetophenon beschrieben worden ist. Um den Verbrauch an D_2O niedrig zu halten, wurde für die ersten beiden Deuterierungen Deuteriumoxid verwendet, das bereits für solche Umkristallisationen gedient hatte, dessen D_2O-Gehalt jedoch immer noch, wie unschwer errechnet werden konnte, über 95 % lag. Das deuterierte p-Toluidin wurde im Exsikkator über Kieselgel getrocknet.

D-Glucose

28 g getrocknete D-Glucose wurden bei $50^{o}C$ in 21 ml D_2O gelöst, und die Lösung mittels eines Rotationsverdampfers weitgehendst eingeengt. Auch in diesem Falle wurde der Arbeitsgang zweimal wiederholt und der Sirup schließlich einer mehrtägigen Gefriertrocknung unterworfen. Die so vorbehandelte, kristalline D-Glucose enthielt noch etwa 4 g D_2O und wurde in dieser Form für die Umsetzung mit L-Valin verwendet.

D-Fructose

Die Deuterierung der D-Fructose erfolgte genau wie die der D-Glucose. Der Gehalt an D_2O der bei der Reaktion mit L-Valin eingesetzten D-Fructose betrug etwa 2 g.

Die Umsetzung von Benzoin mit p-Toluidin in Deuteromethanol

1,13 g Benzoin und 0,6 g p-Toluidin wurden nach Zugabe von 0,12 g konz. Salzsäure mit 25 ml Deuteromethanol 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Vakuumdestillation entfernt, der kristalline Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen und dreimal aus insgesamt 200 ml Äthanol umkristallisiert. Es wurde bereits früher nachgewiesen, daß diese Behandlung des Reaktionsproduktes ausreicht, um das gesamte aktive Deuterium zu entfernen (36).

Das Verbrennungswasser des Endproduktes enthielt 6,2 % D_2O, das entspricht einem Gehalt von 1,06 g-atom D pro Mol Phenyl-α-p-toluidino-benzylketon (Kurve II). Die Abweichung von dem theoretischen Wert 1 liegt innerhalb der Fehlergrenze.

Die Darstellung des Phenyl-α-p-toluidino-benzylketons

Das für den Austauschversuch benötigte α-Aminoketon wurde hergestellt wie bei der Umsetzung des Benzoins mit p-Toluidin in Deuteromethanol beschrieben, nur mit dem Unterschied, daß als Lösungsmittel Methanol statt Deuteromethanol Verwendung fand.

Das Verhalten des Phenyl-α-p-toluidino-benzylketons unter den Darstellungsbedingungen

Bei dieser als Austauschversuch bezeichneten Reaktion wurden 0,75 g Phenyl-α-p-toluidino-benzylketon mit 9,0 mg p-Toluidin (das entspricht ziemlich genau den bei der Darstellung eingehaltenen Verhältnissen) in 63 ml Deuteromethanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 0,7 g konz. Salzsäure eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Das Deuteromethanol wurde durch Vakuumdestillation entfernt, der Rückstand in Äthanol aufgenommen und dreimal aus insgesamt 150 ml Äthanol umkristallisiert. Das auf diese Weise wiedergewonnene α-Aminoketon enthielt, wie eine massenspektrometrische Analyse ergab, kein Deuterium.

Die Umsetzung von ω-Hydroxy-acetophenon mit p-Toluidin in Deuteromethanol

1,5 g ω-Hydroxy-acetophenon und 1,2 g p-Toluidin wurden in 60 ml Deuteromethanol gelöst und nach Zugabe von 0,14 g konz. Salzsäure 30 min am Rückfluß erhitzt. Nachdem das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt worden war, wurde der kristalline Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen und dreimal aus insgesamt 200 ml Alkohol umkristallisiert, wobei es nötig war, die Mutterlaugen einzuengen, um eine Kristallisation zu erreichen. Das Verbrennungswasser des Endproduktes enthielt 13,3 % D_2O, das entspricht einem Gehalt von 1,82 g-atom D pro Mol ω-p-Toluidino-acetophenon (Kurve II).

Die Darstellung des ω-p-Toluidino-acetophenons

Das für den Austauschversuch benötigte α-Aminoketon wurde hergestellt wie bei der Umsetzung des ω-Hydroxy-acetophenons mit p-Toluidin in Deuteromethanol beschrieben; als Lösungsmittel wurde jedoch Methanol statt Deuteromethanol verwendet.

Das Verhalten des ω-p-Toluidino-acetophenons unter den Darstellungsbedingungen

Bei diesem Austauschversuch wurden 1 g α-Aminoketon mit 12 mg p-Toluidin und 0,12 g konz. Salzsäure in 55 ml Deuteromethanol eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation wurde der Rückstand in Äthanol aufgenommen und dreimal aus insgesamt 150 ml Alkohol umkristallisiert. Ein Teil des so zurückgewonnenen ω-p-Toluidino-acetophenons wurde verbrannt; das Verbrennungswasser enthielt 0,8 % D_2O (Kurve II, Mittelwert aus zwei Messungen). Demzufolge hat das dem Austauschversuch unterworfene α-Aminoketon 0,11 g-atom D pro Mol aufgenommen.

Das Verhalten des ω-Hydroxy-acetophenons unter den Darstellungsbedingungen des ω-p-Toluidino-acetophenons

Um zu prüfen, ob das Ausgangsprodukt im Verlaufe der Darstellung des α-Aminoketons bereits Deuterium aufnimmt, wurden 2 g ω-Hydroxy-acetophenon mit nur 0,3 g p-Toluidin in 38 ml Deuteromethanol gelöst

und nach Zugabe von 0,13 g konz. Salzsäure am Rückfluß erhitzt. Nach 30 min wurde dem Reaktionsgefäß die Hälfte der Lösung mittels einer Pipette entnommen (1. Fraktion), während die andere Hälfte noch eine Stunde länger erhitzt wurde (2. Fraktion). Beide Fraktionen wurden dann getrennt aufgearbeitet, indem das Deuteromethanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit warmem Wasser zur Rückgewinnung des ω-Hydroxy-acetophenons extrahiert wurde. Der nach dem Verdampfen des Wassers verbleibende Rückstand wurde dann zweimal aus Wasser umkristallisiert, so daß für jede Fraktion einschließlich der Extraktionen 400 ml Wasser benötigt wurden. Die Ausbeute betrug ungefähr 500 mg pro Fraktion; F_p: 84,5°C.

Die massenspektrometrische Analyse zeigte, daß das ω-Hydroxy-acetophenon der 1. Fraktion 0,2 g-atom, das der 2. Fraktion 0,34 g-atom D pro Mol enthielt (Kurve III).

Die Umsetzung von D-Glucose mit L-Valin in Deuteromethanol

Sowohl im Falle der D-Glucose als auch im Falle der D-Fructose soll auf eine Beschreibung der Vorversuche verzichtet werden, die lediglich darauf abgestellt waren, die Lösungsmittelmengen im Gegensatz zu den schon in der Literatur angegebenen Darstellungsverfahren (25,43) zu verringern, für beide Reaktionen eine gemeinsame Reaktionszeit zu ermitteln, um vergleichende Betrachtungen zwischen den Umsetzungen möglich zu machen, den Zusatz eines Katalysators zu vermeiden und schließlich nachzuweisen, daß ein geringer Gehalt des Lösungsmittels an Wasser nicht störend wirkt. Die Reaktionsbedingungen, die im Folgenden für die beiden Umlagerungsreaktionen beschrieben werden, sind das Resultat dieser Vorversuche. Weiterhin ist es unnötig, näher auf die Darstellung der Hexose-Aminosäuren einzugehen, die für die Austauschversuche verwendet wurden; denn ebenso wie bei den Umsetzungen der Ketole erfolgten diese Darstellungen in Analogie zu denen der deuterierten Produkte, mit dem einzigen Unterschied, daß als Lösungsmittel Methanol statt Deuteromethanol Verwendung fand.

Die mit D_2O vorbehandelte D-Glucose (28 g) und 3 g L-Valin (ebenfalls mit D_2O vorbehandelt) wurden in 99 g Deuteromethanol 18 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Es wurde im Vakuum zum Sirup eingeengt, der auf eine Ionenaustauschersäule Dowex 50x4,

H^+-Form (Säulendimensionen: Durchmesser 3,2 cm, Länge 30 cm) aufgetragen wurde. Nach gründlichem Auswaschen der Säule mit Wasser zur Entfernung der überschüssigen D-Glucose wurde mit 0,2 n TCE eluiert. Die nach Reduktionstest und Papierchromatogramm D-Fructose-L-Valin enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, mit Äther perforiert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde insgesamt dreimal mit je 30 ml absol. Methanol aufgenommen und wieder eingedampft, um auch Spuren von Wasser zu entfernen. Schließlich wurde der Sirup in 20 ml absol. Methanol gelöst, die Lösung mit 5 ml absol. Isopropylalkohol versetzt und das Fructose-Valin der Kristallisation überlassen. Ausbeute: 2,48 g. Umkristallisiert wurde zweimal aus Methanol/Isopropanol. F_p: 156°C (Z.).

Eine Deuteriumkonzentrationsbestimmung lieferte für den D_2O-Gehalt des Verbrennungswassers einen Wert von 9,43 % ; demnach enthielt das D-Fructose-L-Valin pro Mol 1,84 g-atom Deuterium (Kurve IV).

Obwohl es für sehr unwahrscheinlich gehalten wurde, daß das Reaktionsprodukt noch aktives Deuterium enthält, da ja zur Aufbereitung große Mengen Wasser verwendet wurden, wurde ein Teil der Kristalle in 500 ml Wasser gelöst, 4 Stunden bei 35°C gehalten und schließlich wieder isoliert und umkristallisiert. Verlust etwa 40 mg; F_p: 156°C (Z). Dieser Teil lieferte ein Verbrennungswasser mit einem D_2O-Gehalt von 10,0 %, d.f. der Deuteriumgehalt des Fructose-Valins zu 1,91 g-atom pro Mol und es ist bewiesen, daß es sich hierbei um C-ständiges Deuterium handelt. Der Mittelwert aus beiden Messungen beträgt 1,88 g-atom Deuterium pro Mol D-Fructose-L-Valin.

Die Oxydation des deuterierten D-Fructose-L-Valins zu d-Arabonsäure

Eine von W e y g a n d und Mitarb. (77) angegebene Vorschrift für die Oxydation von Aryl-isoglycosaminen wurde sinngemäß auf die Oxydation des deuterierten D-Fructose-L-Valins angewendet.

1,72 g deuteriertes D-Fructose-L-Valin, gelöst in 25 ml 2n Ammoniak, wurde zusammen mit 0,8 g Pt/Kohle-Katalysator in einer Schüttelente bei 50°C in einer Sauerstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb von 14 Stunden wurden 150 ml O_2 aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit wenig Alkohol und Wasser gewaschen und die

vereinigten Filtrate wurden eingedampft. Der Rückstand, in wenig Wasser aufgenommen, ist über eine Austauschersäule gegeben worden (Lewatit S 100, H^+-Form; Dimensionen: Durchmesser 1,2 cm, Länge 15 cm); als Elutionsmittel wurde Wasser verwendet. Die nach Prüfung mit p_H-Papier d-Arabonsäure enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und bis fast zur Trockne eingedampft. Die verbleibende, konzentrierte Lösung wurde mit wenig Alkohol aufgenommen und mit einigen Tropfen konz. Ammoniak versetzt. Die nach einigen Tagen entstandenen Kristalle von d-arabonsaurem Ammonium konnten aus 80 %igem Äthanol umkristallisiert werden. Ausbeute: 0,4 g, F_p: 169°C. Die auf diese Weise dargestellte Verbindung enthielt kein Deuterium (Kurve II).

Das Verhalten des D-Fructose-L-Valins unter den Darstellungsbedingungen

2 g D-Fructose-L-Valin sind vor dem eigentlichen Austauschversuch erst dreimal in je 6 ml D_2O gelöst und anschließend bei 30°C wieder zu einem Sirup eingeengt worden, um den aktiven Wasserstoff der Verbindung durch Deuterium zu ersetzen.

Das so vorbehandelte, sirupöse D-Fructose-L-Valin wurde mit 1,6 g L-Valin, dessen aktiver Wasserstoff ebenfalls durch Deuterium ersetzt worden war, in 79,2 g Deuteromethanol 18 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung, die, wie eine papierchromatografische Prüfung ergab, neben L-Valin nur D-Fructose-L-Valin und keine anderen Zucker oder Aminozucker enthielt, war sehr schwach gelblich gefärbt. Nachdem sie durch Vakuumdestillation von dem Deuteromethanol befreit worden war, wurde der Rückstand auf dieselbe Weise gereinigt und umkristallisiert, wie bereits bei der Darstellung der Ketose-Aminosäure beschrieben worden ist. Es wurden 1,2 g D-Fructose-L-Valin zurückgewonnen, das einen Schmelzpunkt von 156°C (Z.) aufwies. Der Deuteriumgehalt betrug, wie aus dem D_2O-Gehalt des Verbrennungswassers (4,85 %, Kurve II) errechnet werden kann, 0,92 g-atom D pro Mol.

Das Verhalten des D-Fructose-Glycins unter den Darstellungsbedingungen

0,7 g D-Fructose-Glycin und 0,2 g Glycin wurden in 40 ml Methanol 17 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der papierchromatografische Befund

entspricht völlig dem Ergebnis des Austauschversuches von D-Fructose-L-Valin: Neben Glycin enthielt die methanolische Lösung nur das eingesetzte D-Fructose-Glycin, andere Zucker oder Zucker-Aminosäuren waren ebensowenig nachweisbar wie Zersetzungsprodukte.

Die Umsetzung von D-Fructose mit L-Valin in Deuteromethanol

Die mit D_2O vorbehandelte D-Fructose (28 g) und 3 g L-Valin (ebenfalls mit D_2O vorbehandelt) wurden in 185 ml Deuteromethanol 18 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Die Papierchromatografie gestattete die Aussage, daß die Lösung neben den Ausgangsprodukten und dem Reaktionsprodukt D-Glucose-L-Valin auch noch D-Mannose-L-Valin und D-Fructose-L-Valin enthielt. Nach Abkühlung der braunen Lösung wurde vom überschüssigen, ungelösten L-Valin (660 mg) abfiltriert und das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt. Die Reinigung des in Wasser aufgenommenen Rückstandes wurde ausgeführt wie schon bei der Umsetzung der D-Glucose mit L-Valin beschrieben. Durch die verwendete Austauschersäule wurde eine genügende Trennung der drei isomeren Zucker-Aminosäuren erreicht. Die Kristallisation und auch eine zweimalige Umkristallisation des ursprünglich als Sirup anfallenden D-Glucose-L-Valins erfolgte in absol. Methanol. Ausbeute: 377 mg; F_p: 154 - 155°C (Z.). Aus den Mutterlaugen konnte noch eine zweite Kristallfraktion erhalten werden, die einmal aus absol. Methanol umkristallisiert wurde. Ausbeute: 97 mg; F_p: 154°C (Z.).

Die Analyse eines Teiles der ersten Kristallfraktion lieferte für das Verbrennungswasser einen Wert von 5,38 % D_2O; demzufolge enthielt das D-Glucose-L-Valin pro Mol 1,02 g-atom Deuterium. Um völlig sicherzugehen, daß es sich hierbei um kohlenstoffständiges Deuterium handelt, wurden 200 mg der ersten Kristallfraktion in 500 ml Wasser gelöst, 4 Stunden bei 35°C gehalten und schließlich wieder isoliert und umkristallisiert. Es trat dabei ein Verlust von etwa 50 mg auf. F_p: 155°C (Z.). Der Deuteriumgehalt dieser nochmals einem H/D-Austausch unterworfenen Fraktion ist mit obigem identisch (Kurve IV).

Die Oxydation des deuterierten D-Glucose-L-Valins zu D-Gluconsäure-L-Valin

In Anlehnung an die Literatur (24,78) wurde diese Oxydation ausgeführt, indem 250 mg des deuterierten D-Glucose-L-Valins in 5 ml Wasser

gelöst wurden. Nach Zugabe von 0,8 g gelben Quecksilberoxids wurde diese Lösung unter Rühren und gelegentlichem Schütteln 35 min lang auf 100°C gehalten. Im Anschluß daran wurde 1 Stunde bei etwa 60°C ebenfalls unter Rühren Schwefelwasserstoff eingeleitet und nach Filtration die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, eine schwache Trübung abzentrifugiert und die Lösung wiederum eingedampft. Nach Aufnehmen des Rückstandes in Wasser/Äthanol wurde das Reaktionsprodukt durch n-Butanol ausgefällt, filtriert und in sehr wenig heißem Wasser gelöst. Der Lösung wurden 4 ml Äthanol zugegeben und darauf wurde sie bis zum Einsetzen einer Trübung tropfenweise mit n-Butanol versetzt. Die nach mehreren Tagen gebildeten Kristalle wurden wegen der geringen Ausbeute (53 mg) nicht umkristallisiert. F_p: 149°C.

Der Deuteriumgehalt ergab sich zu 0,92 g-atom pro Mol D-Gluconsäure-L-Valin (Kurve II). Nimmt man an, daß die Säure als Lacton vorliegt, so errechnet sich der Deuteriumgehalt zu 0,83 g-atom pro Mol Lacton. Zwar kann über die Tendenz dieser Verbindung zur Lactonbildung nichts ausgesagt werden, doch auch der niedrigere Wert erlaubt ohne weiteres die Behauptung, daß sich keine erheblichen Mengen Deuterium an dem C-1 des D-Glucose-L-Valins befanden.

Das Verhalten des D-Glucose-L-Valins unter den Darstellungsbedingungen

Vor dem eigentlichen Austauschversuch sind 0,893 g D-Glucose-L-Valin erst zweimal in je 6 ml D_2O gelöst und anschließend bei 30°C wieder zu einem Sirup eingeengt worden, um den aktiven Wasserstoff der Verbindung durch Deuterium zu ersetzen.

Diese sirupöse Aldose-Aminosäure wurde zusammen mit 0,77 g L-Valin in 58,8 g Deuteromethanol 19 Stunden am Rückfluß erhitzt; anschliessend wurde das ungelöst gebliebene L-Valin abfiltriert. Der Versuch, das eingesetzte D-Glucose-L-Valin auf die übliche Art wiederzugewinnen, mißlang; es zeigte sich nämlich nach papierchromatografischen Untersuchungen, daß die Lösung nur noch wenig D-Glucose-L-Valin enthielt (etwa 30-40 % der ursprünglichen Menge), daneben konnten aber D-Mannose-L-Valin (weniger als 10 %) und D-Fructose-L-Valin (60-50 %) nachgewiesen werden; hingegen waren in der Lösung weder freie Zucker noch Zersetzungsprodukte aufzufinden. Es sei betont, daß es sich bei

den genannten Konzentrationen nur um ungefähre Angaben handelt, die durch Vergleich der Fleckenintensitäten auf den mit Silbernitrat entwickelten Papierchromatogrammen ermittelt wurden.

Die Umsetzung der D-Fructose mit einem Überschuß von L-Valin

6 mg L-Valin, vollständig gelöst in 35 ml Methanol, wurden, nachdem 7 mg D-Fructose zugesetzt worden waren, 18 Stunden am Rückfluß erhitzt. Eine papierchromatografische Untersuchung der Lösung lieferte den erwarteten Befund: Die D-Fructose hatte sich nicht quantitativ umgesetzt, sie konnte in der Lösung nachgewiesen werden.

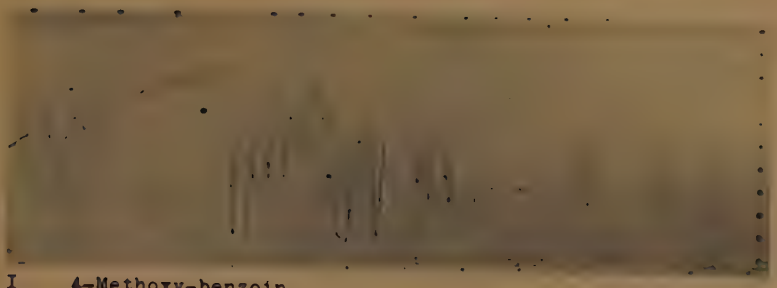
Die Umsetzung von D-Glucose mit Glycin "in dry state"

Genaue Angaben über die Durchführung dieser Reaktion erübrigen sich, da sie in vollkommen gleicher Weise wiederholt wurde wie von R i c h a r d s (48) angegeben. Die fragliche Verbindung ist identisch mit D-Fructose-Glycin. Diese Aussage läßt sich auf Grund eines Papierchromatogramms machen, das ebenfalls nach den Angaben von R i c h a r d s angefertigt wurde.

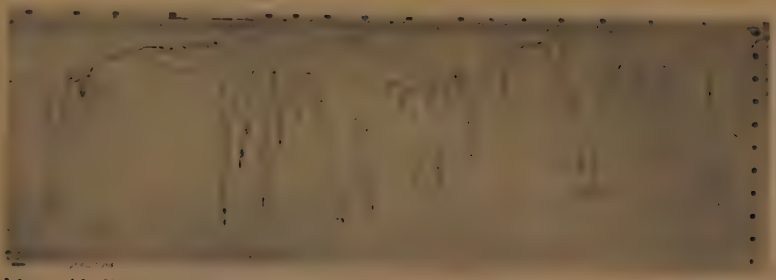
V. IR-Spektren

Die Umsetzung des Benzoins mit p-Toluidin und die damit im Zusammenhang stehenden Reaktionen der beiden isomeren Methoxy-benzoine beanspruchen in dieser Arbeit insofern eine zentrale Stellung, als hierbei der Ablauf eines prototropen Mechanismus bewiesen werden konnte, ohne daß noch andere Probleme aufgetaucht sind oder zur Deutung der Ergebnisse neue Vorstellungen entwickelt werden mußten, wie es beispielsweise bei der Reaktion des endständigen Ketols notwendig war. Deshalb sollen die bisherigen Angaben ergänzt werden durch einige IR-Spektren, die in eindeutiger Weise zeigen, daß die Umsetzungen der beiden isomeren Methoxy-benzoine mit p-Toluidin verschiedene Reaktionsprodukte liefern. Neben diesen α-Hydroxy-ketonen wurden auch die entsprechenden α-Bromo-verbindungen mit p-Toluidin umgesetzt; ein Vergleich der IR-Spektren zeigt wie erwartet, daß jeweils zwei der auf verschiedenen Wegen dargestellten α-Amino-ketone identisch sind.

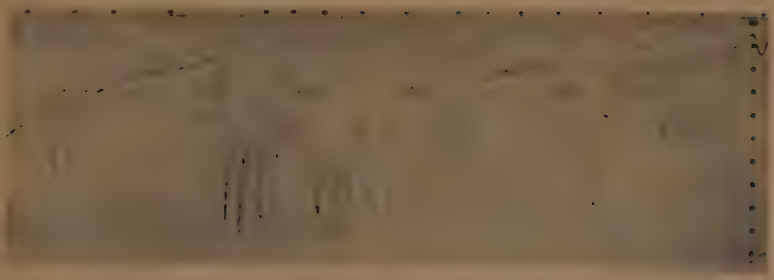
Es ist bekannt, daß der Deuteriumgehalt organischer Verbindungen in den IR-Spektren gewisse Veränderungen hervorruft, jedoch ist eine quantitative Auswertung nicht möglich. Als Beispiel seien hier die Spektren des L-Valins und des L-Valin-$D_{2,86}$ angeführt. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Unterschiede in diesem Falle stark ausgeprägt sind, weil einmal der Deuteriumgehalt recht hoch ist (28 Gew.% des gesamten Wasserstoffes) und zum anderen das Deuterium in ganz charakteristischen Bindungen vorliegt (N-D bzw. O-D-Bindungen). Eine C-D-Bindung in einer Hexose-Aminosäure dagegen ist im IR-Spektrum nicht mehr festzustellen.



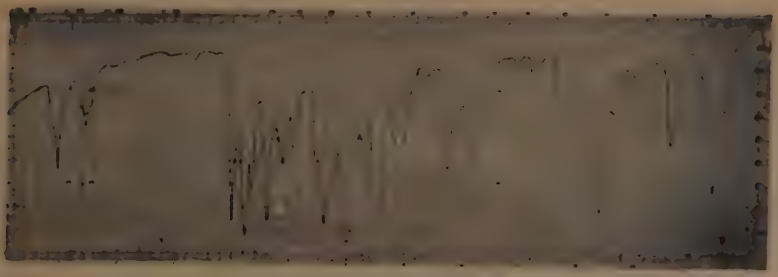
I 4-Methoxy-benzoin



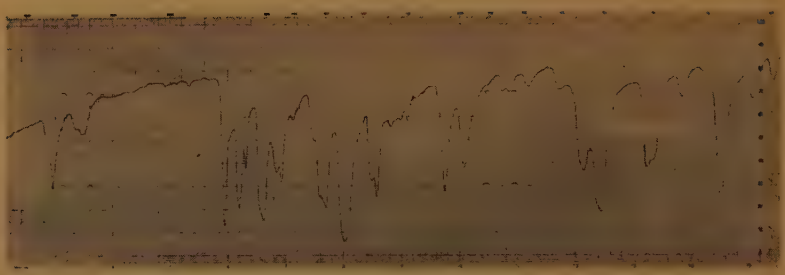
II 4'-Methoxy-benzoin



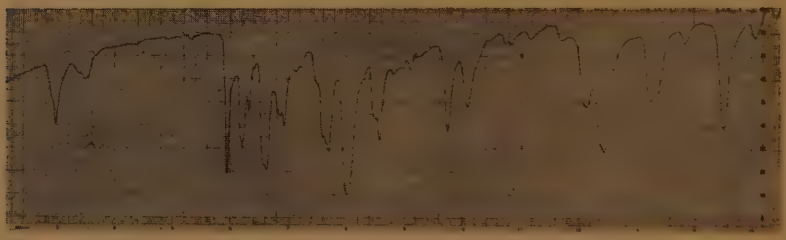
III 4'-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin aus
4'-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin



IV 4'-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin aus
4-Methoxy-benzoin



V 4-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin aus
4-Methoxy-α-bromo-desoxybenzoin



VI 4-Methoxy-α-p-toluidino-desoxybenzoin aus
4'-Methoxy-benzoin

VII L-Valin

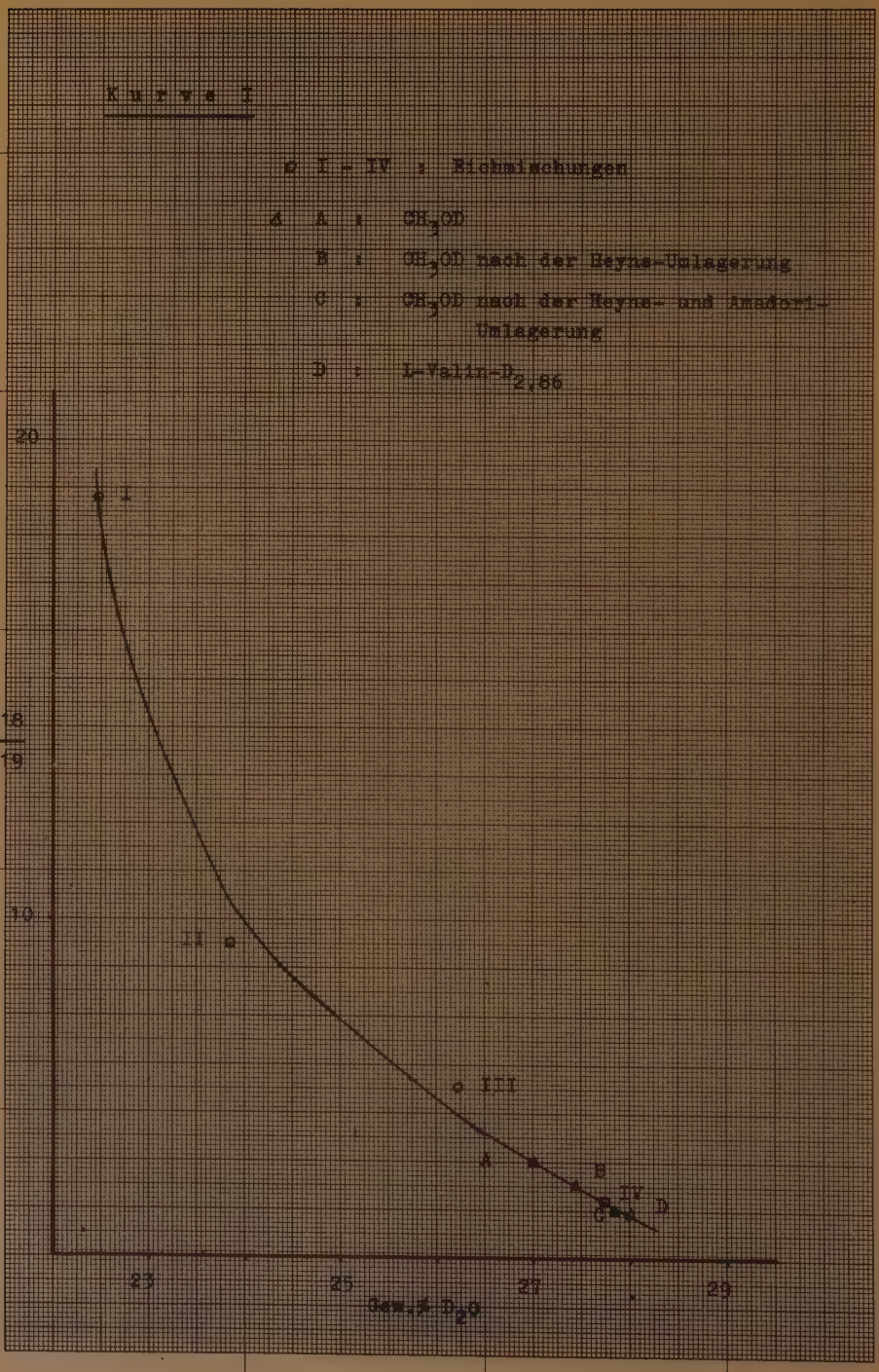
VIII L-Valin-$D_{2,86}$

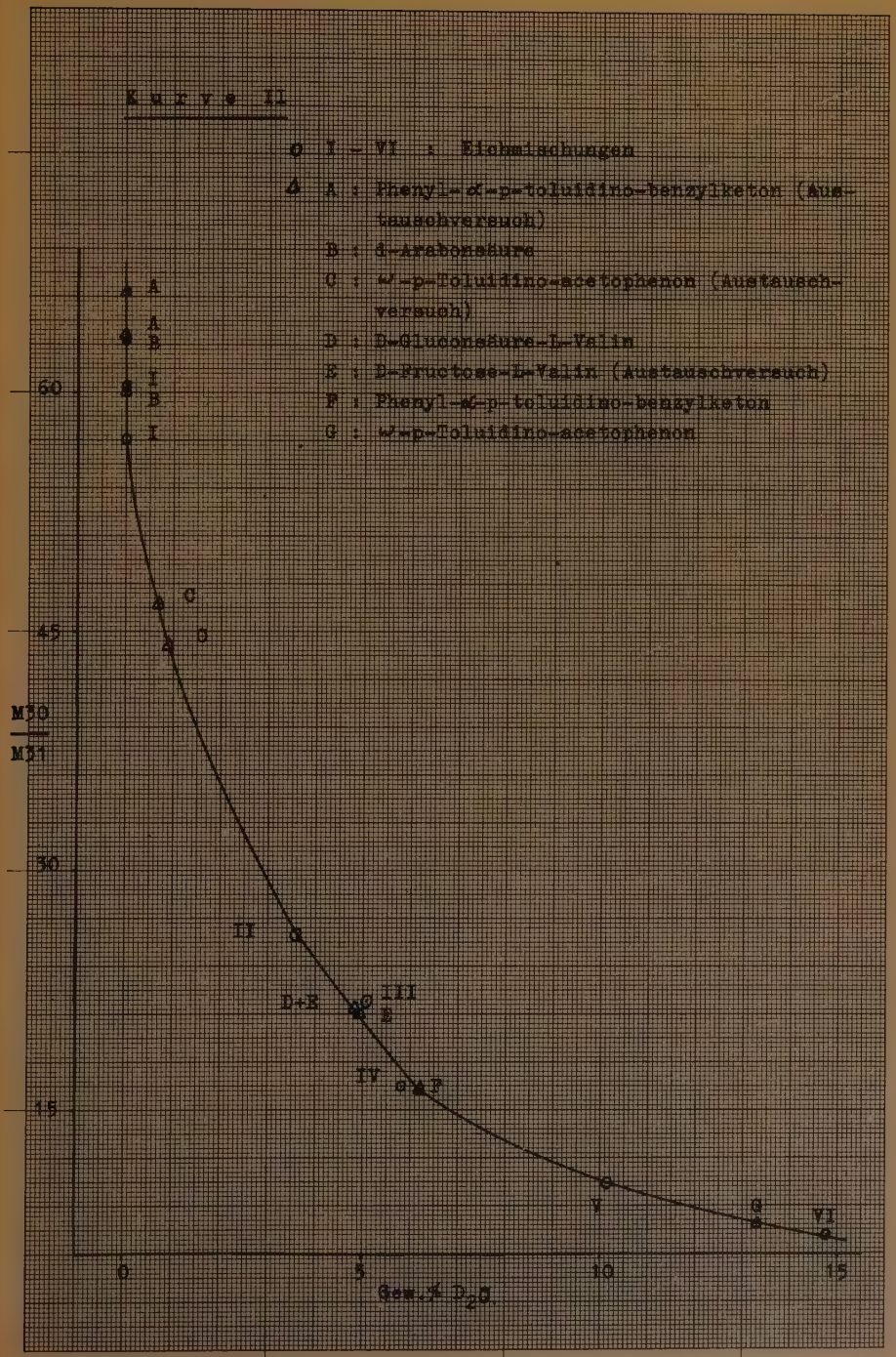
VI. Literaturzitate

1	H.H. Baer	Fortschr. chem. Forsch. Bd.3, 822(1958)
2	G.P. Ellis	Advances Carbohydrate Chem. 14,63(1959)
3	R. Kuhn & F. Weygand	Chem. Ber. 70, 769(1937)
4	F. Weygand	Chem. Ber. 73, 1259(1940)
5	H.S. Isbell	Ann. Rev. Biochem. 12, 206,(1943)
6	A. Gottschalk	Biochem. J. 52, 455(1952)
7	H.S. Isbell & H.L. Frush	J. Research Natl. Bur. Standards 46, 132 (1951
8	F. Petuely	Angew. Chem. 65, 268(1953)
9	J.E. Hodge	Advances Carbohydrate Chem. 10,169(1955)
10	F. Micheel & B. Schleppinghoff	Chem. Ber. 89, 1702(1956)
11	R. Kuhn, D. Weiser & H. Fischer	Liebigs Ann. Chem. 628, 207(1959)
12	H. Scharmann	Diplomarbeit Hamburg 1959
13	Th. Wieland & F. Jaenicke	Chem. Ber. 88, 1967(1955)
14	M.J.S. Dewar	J. Chem. Soc. (London) 1946, 406
15	K. Heyns & W. Koch	Z. Naturforsch. 7b, 486(1952)
16	K. Heyns & K.H. Meinecke	Chem. Ber. 86, 1453 (1953)
17	K. Heyns, R. Eichstedt & K.H. Meinecke	Chem. Ber. 88, 1551(1955)
18	J.F. Carson	J. Amer.Chem.Soc. 77, 1881(1955)
19	J.F. Carson	J. Amer.Chem.Soc. 77, 5957(1955)
20	J.F. Carson	J. Amer.Chem.Soc. 78, 3728(1956)
21	K. Heyns, H. Paulsen, R. Eichstedt & M. Rolle	Chem. Ber. 90, 2039(1957)
22	K. Heyns, H. Paulsen & H. Breuer	Angew. Chem. 68, 334(1956)
23	K. Heyns, H. Breuer & H. Paulsen	Chem. Ber. 90, 1374(1957)
24	H. Breuer	Dissertation Hamburg 1958
25	K. Heyns & H. Breuer	Chem. Ber. 91, 2750(1958)
26	H. Schroeder	Dissertation Hamburg 1960
27	J.E. Hodge & C.E. Rist	J. Amer. Chem. Soc. 75, 316(1953)
28	W. Stumme	Dissertation Hamburg 1956
29	K. Heyns & W. Stumme	Chem. Ber. 89, 2833(1956)
30	K. Heyns & W. Stumme	Chem. Ber. 89, 2844(1956)

31	P.L. Julian & W. Passler	J. Amer. Chem. Soc. 54, 4756(1932)
32	R.M. Cowper & T.S. Stevens	J. Chem. Soc. (London) 1940, 347
33	K.F. Bonhoeffer & G.W. Brown	Z. physik. Chem. Abt. B 23, 171(1933)
34	K. Voigt	J. prakt. Chem. 34, 1(1886)
35	G. Reddelien	Liebigs Ann. Chem. 388, 165(1912)
36	R. Schumacher	Diplomarbeit Hamburg 1958
37	C.K. Ingold & C.L. Wilson	Z. Elektrochem. angew. physik.Chem. 44, 62(1938)
38	C.K. Ingold, E. de Salas & C.L. Wilson	J. Chem. Soc. (London) 1936, 1328
39	H. Fredenhagen & K.F. Bonhoeffer	Z. physik. Chem. Abt. A 181, 379 (1938)
40	W.v.E. Doering, T.I. Taylor & E.F. Schoenewaldt	J. Amer. Chem. Soc. 70, 455(1948)
41	V. Franzen	Chem. Ber. 88, 1361(1955)
42	V. Franzen	Chem.Ber. 89, 1020(1956)
43	K. Heyns & H. Paulsen	Liebigs Ann. Chem. 622, 160(1959)
44	M.L. Wolfrom, R.D. Schuetz & L.F. Cavalieri	J. Amer. Chem. Soc. 70, 514(1948)
45	M.L. Wolfrom, R.D. Schuetz & L.F. Cavalieri	J. Amer. Chem. Soc. 71, 3518(1949)
46	K. Heyns & H. Paulsen	unveröffentlichte Mitteilung
47	M.L. Wolfrom, E.G. Wallace & E.A. Metcalf	J. Amer. Chem. Soc. 64, 265(1942)
48	E.L. Richards	Biochem. J. 64, 639(1956)
49	E.F.L.J. Anet	Austr. J. Chem. 10, 193(1957)
50	S.J. Miller & W.G. Lee	J. Amer. Chem. Soc. 81, 6313(1959)
51	Y.J. Topper	J. Biol. Chem. 225, 419(1957)
52	F. Weygand, H. Simon & J.F. Klebe	Chem. Ber. 91, 1567(1958)
53	Y.J. Topper & D. Stetten	J. Biol. Chem. 189, 191(1951)
54	J.C.Sowden & R. Schaffer	J. Amer. Chem. Soc. 74, 505(1952)
55	W.A. Bonner	J. Amer. Chem. Soc. 76, 6350(1954)
56	M. Orchin, J. Wender & R.A. Friedel	Analytic. Chem. 21, 1072(1949)
57	C.D. Wagner & D.P. Stevenson	J. Amer. Chem. Soc. 72, 5785(1950)

58	R. Möhlau	Chem. Ber. 15, 2464(1882)
59	W.L. Evans	Amer. Chem. J. XXXV, 115(1906)
60		Org. Synth. Vol.20, 62
61	H. Gilman, E.A. Zoellner, W.M. Selby & C. Boatner	Rec. Trav. Chim. Pays Bas 54, 584(1935)
62	J.B. Lee & M.M. el Sawi	Tetrahedron 6, 91 (1959)
63	A. Bistrzicky, J. Paulus & R. Perrin	Chem. Ber. 44, 2596(1911)
64	Asahina & Terasaka	J. Pharm. Soc. Japan 494, 219(1923)
65	L. Vanino & E. Thiele	Chem. Ber. 29, 1724(1896)
66	J.S. Buck & W.S. Ide	J. Amer. Chem. Soc. 54, 3012(1932)
67	P.P. Peterson	Amer. Chem. J. XLVI, 325(1911)
68	L. Gattermann, R. Ehrhardt & H. Maisch	Chem. Ber. 23, 1199(1890)
69	M.M. Tiffeneau & Orekhoff	Bull. Soc. Chim. France (4) 37, 436(1925)
70	K. v. Auwers, H. Ludewig & S. Müller	Liebigs Ann. Chem. 526, 143(1936)
71	H.H. Weinstock & R.C. Fuson	J. Amer. Chem. Soc. 58, 1986(1936)
72	R.E. Lutz & J.W. Baker	J. Org. Chem. 21, 49(1956)
73	J.F. Eastham & D.J. Feeney	J. Org. Chem. 23, 1826(1958)
74	M.M. McKenzie, E.M. Luis, M. Tiffeneau & P. Weill	Bull. Soc. Chim. France (4) 45, 414(1929)
75	E. Stahl	Parfümerie & Kosmetik 9, 1958
76	F. Friedberg & L. Kaplan	J. Amer. Chem. Soc. 79, 2600(1957)
77	F. Weygand & A. Bergmann	Chem. Ber. 80, 261(1947)
78	H. Pringsheim & G. Ruschmann	Chem. Ber. 48, 680(1915)
79	F. Micheel & G. Hagemann	Chem. Ber. 92, 2836(1959)


Kurve I
o I - IV : Eichmischungen
Δ A : CH_3OD
B : CH_3OD nach der Heyns-Umlagerung
C : CH_3OD nach der Heyns- und Amadori-Umlagerung
D : L-Valin-$D_{2,66}$
20
10
M18/M19
I
II
III
A
B
C
IV
D
23
25
27
29
Gew.% D_2O

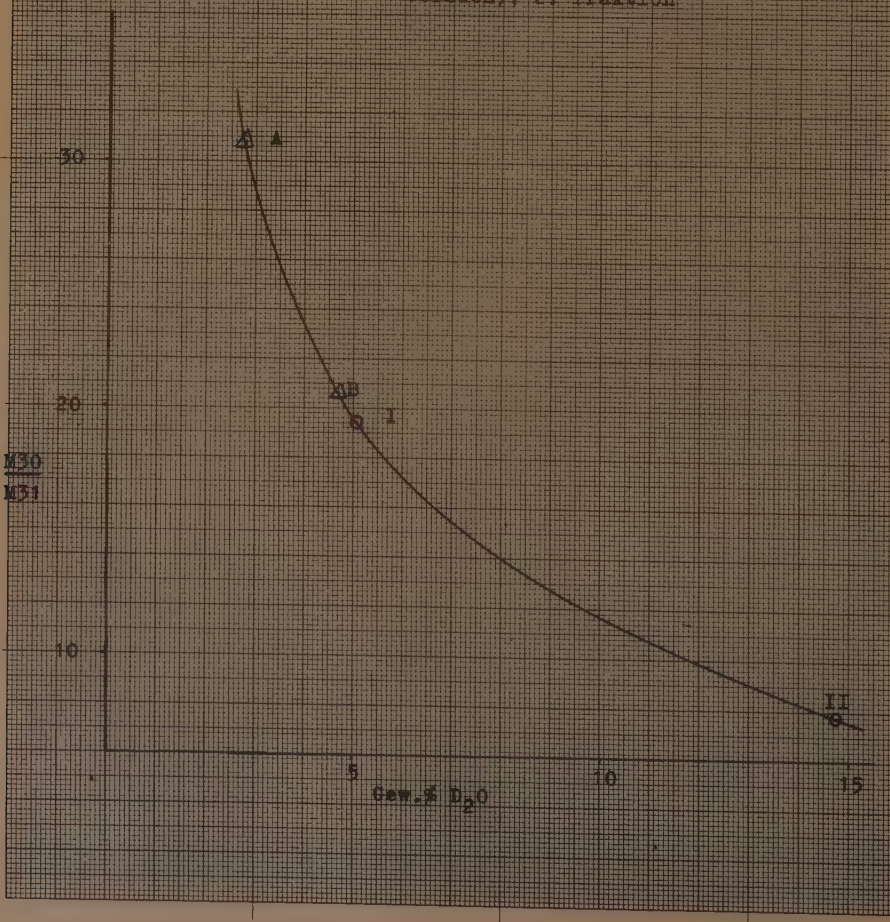

K u r v e II
o I – VI : Eichmischungen
Δ A : Phenyl-α-p-toluidino-benzylketon (Austauschversuch)
B : d-Arabonsäure
C : ω-p-Toluidino-acetophenon (Austausch-versuch)
D : D-Gluconsäure-L-Valin
E : D-Fructose-L-Valin (Austauschversuch)
F : Phenyl-α-p-toluidino-benzylketon
G : ω-p-Toluidino-acetophenon
60
45
M30/M31
30
15
0
5
10
15
Gew.% D2O
A
A
B
I
B
I
C
G
II
III
D+E
IV
F
V
G
VI

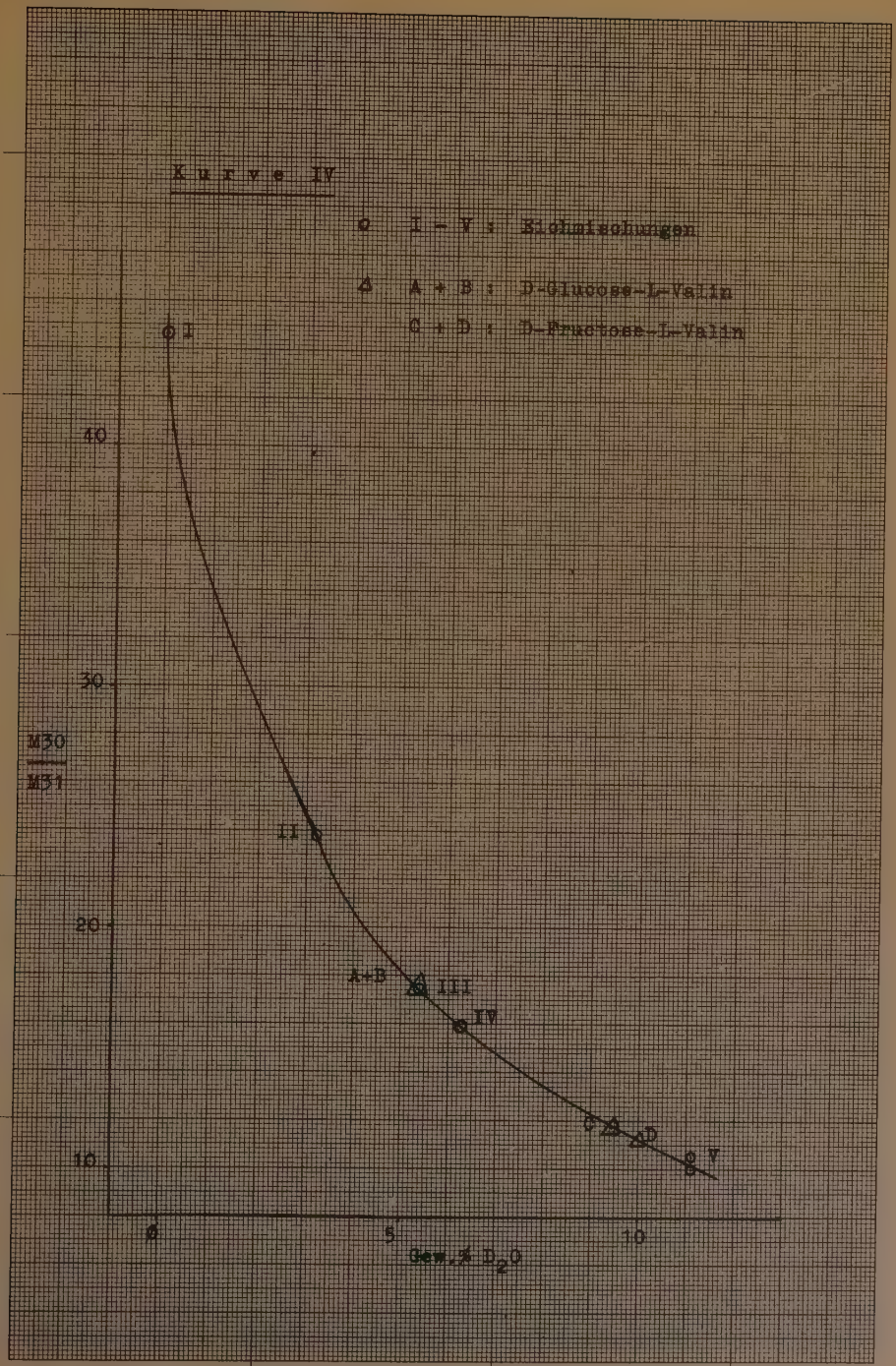
K u r v e III

○ I + II : Eichmischungen

Δ A : ω'-Hydroxy-acetophenon (Austauschversuch), 1. Fraktion

B : ω'-Hydroxy-acetophenon (Austauschversuch), 2. Fraktion




Kurve IV
○ I – V : Eichlösungen
△ A + B : D-Glucose-L-Valin
C + D : D-Fructose-L-Valin
I
40
30
M30/M31
II
20
A+B
III
IV
C
D
V
10
0
5
10
Gew.% D2O

L e b e n s l a u f

Als Sohn des selbständigen Kaufmanns Richard Schumacher und seiner Ehefrau Rosa, geb. Prochaska, wurde ich am 25. November 1930 in Hamburg geboren. - Nach vierjährigem Besuch der Grundschule trat ich Ostern 1941 in die Hindenburg-Schule, Oberrealschule für Jungen, ein und legte im Februar 1950 meine Reifeprüfung ab an der Oberschule für Jungen an der Armgartstraße.

Die Wartezeit bis zur Zulassung zum Studium überbrückte ich durch eine Tätigkeit in verschiedenen Laboratorien der Mineralölindustrie, in denen ich auch in den Semesterferien während der ersten vier Jahre meines Studiums noch gearbeitet habe. Im Sommersemester 1951 konnte ich das Chemiestudium an der Universität Hamburg aufnehmen. Die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung bestand ich im Februar 1959, seitdem bin ich mit der Anfertigung meiner Dissertation beschäftigt. Nebenberuflich bin ich in dem gewerblichen Unternehmen meines Vaters tätig.

Folgenden Herren Professoren und Dozenten bin ich für das mir vermittelte Wissen zu Dank verpflichtet:

Arndt, Bode, Briegleb, Drescher-Kaden, Endres, Fleischmann, Hartek, Heyns, Holleck, Jantzen, Knappwost, Knobloch, Lietz, Otremba, Remy, Rose, Rosenbohm, Schlubach, Schröder, Tschesche, von Weizäcker, Wicke, Zerbe.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1